

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

23

Année 1917

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **L. DEHORTER-DEFFRENNES**

De la Faculté de médecine de Paris
Ex-interne des Hôpitaux de Dunkerque
Pharmacien de 1^{re} classe
Ex-interne en pharmacie des Hôpitaux de Lille
Elève de l'Institut Pasteur de Lille

LA RÉACTION DE WASSERMANN

ET LA CONDUITE

DU TRAITEMENT ANTISYPHILITIQUE

Président : M. R. BLANCHARD, professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1917

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. LANDOUZY,
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL.
Pathologie chirurgicale.	TEISSIER.
Anatomie pathologique.	LEJARS.
Histologie	PIERRE MARIE.
Opérations et appareils.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	AUG. BROCA.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	N.
Médecine légale.	CHANTEMESSE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT.
Pathologie expérimentale et comparée	LETULLE.
Clinique médicale	ROGER.
Maladies des enfants.	DEBOVE.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	LANDOUZY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GILBERT.
Clinique des maladies du système nerveux.	CHAUFFARD.
Clinique chirurgicale.	HUTINEL.
Clinique ophtalmologique	GILBERT BALLET
Clinique des maladies des voies urinaires	GAUCHER.
Clinique d'accouchements.	DEJERINE.
Clinique gynécologique.	PIERRE DELBET.
Clinique chirurgicale infantile	QUENU.
Clinique thérapeutique	N.
Hygiène et clinique de la première enfance.	HARTMANN.
	DE LAPERSONNE.
	LEGUEU.
	BAR.
	COUVELAIRE.
	RIBEMONT-DES-SAIGNES.
	POZZI.
	KIRMISSON
	A. ROBIN.
	MARFAN.

Agrégés en exercice.

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LÉRI	RICHAUD
BERNARD	JEANNIN	LÖPER	ROUSSY
BRANCA	JOUSSET (ANDRÉ)	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	LABBÉ (HENRI)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LAIGNEL-LAVAS-	MULON	SCHWARTZ (A.)
CASTAIGNE	TINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECÈNE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMAREST	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GOUGEROT	LENORMANT	RATHIERY	VILLARET
GREGOIRE	LEQUEUX	RETTIERER	ZIMMERN
GUENIOT	LEREBoullet	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de filiale reconnaissance.

A MA FEMME ET A MON CLAUDE CHÉRI

A M. le Chanoine HANTSCHOOTTE

Mon Oncle et Parrain.

A M. EDOUARD DEFFRENNES

En gage de ma profonde affection.

A TOUS LES MIENS

Et en particulier à mon Frère.

L'Abbé PAUL DEHORTER

Soldat au 32^e Bataillon de Chasseurs Alpins.

Décoré de la Croix de guerre.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE LILLE

Que je prie de vouloir bien accepter l'expression de mes sentiments de reconnaissance pour l'éducation médicale que je leur dois.

A M. le Professeur COMBEMALE

Doyen de la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur (1909-1911-1914)

A M. le Professeur LAMBRET

Chevalier de la Légion d'honneur
A qui je dois une grande partie de mon
instruction chirurgicale
1909-1910. — 1912-1913

En reconnaissance de l'intérêt qu'il m'a toujours porté.

A M. le Professeur SURMONT

A M. le Professeur LAMBLING

Chevaliers de la Légion d'honneur

Qui avaient bien voulu m'accueillir dans leurs laboratoires.

A M. le Professeur DELÉARDE

1913-1914

A M. le Professeur BRETON

De l'Institut Pasteur de Lille

*Qui pendant tout le cours de mes études fut
un véritable ami*

A M. le Professeur R. BLANCHARD

Officier de la Légion d'honneur
Professeur à la Faculté de médecine
Membre de l'Académie de médecine

*Qui a bien voulu me faire le très grand hon-
neur de présider cette thèse.*

A M. le Général DITTE

A M. le Directeur du Service de Santé du 36^e corps

En respectueux hommage.

A M. le Médecin Inspecteur
des troupes coloniales CAMAIL

Officier de la Légion d'honneur
Directeur du service de santé de Madagascar

*En reconnaissance de la haute bienveillance
qu'il m'a toujours témoignée.*

A M. EDOUARD LEFEBVRE

Parmacien Aide-Major de 1^{re} classe
qui fut mon premier maître

*En reconnaissance de ses précieux conseils au
sujet de l'orientation de mes études.*

A M. EMILE PERRIN

Pharmacien de 1^{re} classe

En souvenir de notre bonne amitié

A TOUS MES CHERS AMIS
DE L'HÔPITAL MILITAIRE DE CALAIS

A M. le D^r FRISON, Médecin-Chef

A MES CAMARADES

De l'Ambulance 3 Marocaine.

Ce sera la plus grande gloire d'A. Fournier
d'avoir suscité, organisé et dirigé la lutte
anti-syphilitique

.. . . .
.. . . .
Tout malade est à l'abri des dangers de la
syphilis lorsque le traitement est dirigé contre
l'infection et non contre les symptômes
et quand on a supprimé les altérations du sérum
sanguin et du liquide céphalo-rachidien.

.. . . .
.. . . .
Il existe une de nos colonies, le Maroc, où
la lutte contre la syphilis a été engagée avec
méthode : le service de santé a créé dans les
grandes villes des dispensaires et, ce qui est
encore plus important, des laboratoires où se
font les études sérologiques.

.. . . .
.. . . .
On peut faire dans l'armée ce qui se fait au
Maroc.

.. . . .
.. . . .
Dans l'armée, comme dans la population
civile, il suffira pour supprimer la syphilis,
d'une volonté inflexible dans une direction
inflexible, lorsque tous les obstacles auront
été prévus, lorsque les médecins seront d'accord
sur la direction qui doit être suivie.

(D^r LEREDDE.)

Ayant fait toutes nos études médicales et pharmaceutiques à la Faculté de Lille, nous comptions y soutenir bientôt une thèse pour le doctorat en médecine.

Nous avions en cours une série d'expériences, lorsque la guerre survenant brusquement, nous arracha à nos occupations.

Mobilisé dès le 2 août 1914 nous quittâmes Lille pour le laboratoire d'Hygiène de Boulogne, puis nous fûmes affecté à l'Hôpital temporaire n° 31 *bis* à Deauville.

Au moment des grandes batailles de l'Yser nous fûmes appelé à Calais dont les formations sanitaires étaient à cette époque surchargées de blessés belges et français.

Nous fûmes enfin affecté à l'ambulance 3 Marocaine. Les loisirs dont nous avons joui dans les sables des dunes flamandes nous ont permis de rassembler quelques souvenirs et d'écrire ce modeste travail, synthèse des bonnes leçons reçues au laboratoire de M. le Professeur Breton à l'*Institut Pas-*

teur, dans le service de M. le *Professeur Charmeil* à l'*Hôpital Saint-Sauveur* et de nos observations faites dans les Hôpitaux militaires de *Calais*.

Depuis notre départ de Lille, nous n'avons guère pu communiquer avec notre chère faculté.

Nous avons appris cependant que M. le PROFESSEUR COMBEMALE, DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE, ainsi que quelques-uns de nos maîtres, étaient demeurés à leurs postes. Nous ne saurions oublier qu'ils furent les artisans de notre formation médicale et pharmaceutique : nous leur envoyons l'expression de nos hommages respectueux et de notre profonde gratitude.

Au moment de terminer nos études, nous adressons un souvenir ému à nos amis de Lille. Puissions-nous nous retrouver tous dans notre bonne ville !

Au cours de cette guerre se sont créées de nouvelles amitiés. Nous n'oublierons jamais les D^{rs} Peugniez, Meunier, Guermontprez, Durand, Dujarric de la Rivière, Deroide, Olivier et Léon Pollet.

Nous nous souviendrons tout particulièrement de MM. Alfred Maxton, Louis et Alfred Fiévet dont l'amitié si précieuse nous aida à supporter la rude épreuve que nous a valu cette guerre : la séparation absolue d'avec ceux qui nous sont le plus cher, notre femme et notre fils retenus en pays envahis !

M. le D^r CAMAIL, médecin inspecteur de 1^{re} classe des troupes coloniales, nous permettra de lui dire notre respectueux attachement et nos remerciements pour la haute bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner.

L'affection paternelle dont il nous a toujours en-

touré sera un des plus chers souvenirs de cette campagne.

Qu'il accepte l'assurance de notre vive gratitude !

Le 1^{er} décembre 1916.

Ambulance 3 Marocaine

Dr LÉON DEHORTER-DEFFRENNES

PHARMACIEN AIDE-MAJOR DE 1^{re} CLASSE.

LA RÉACTION DE WASSERMANN

ET LA CONDUITE

DU TRAITEMENT ANTISYPHILITIQUE

PRÉFACE

Parmi les grandes infections auxquelles est exposée notre espèce, il n'en est pas de plus importante que la syphilis tant au point de vue de sa fréquence que de la multiplicité de ses manifestations : on peut dire qu'elle tient sous sa dépendance une notable partie de la pathologie humaine, c'est une maladie générale spécifique qui se transmet par contagion ou par hérédité et confère l'immunité au sujet atteint (1).

Existant aujourd'hui dans tous les pays, la syphilis ne respecte aucune race, aucun sexe, aucun âge. Elle ne peut naître que d'elle-même par transmission d'un individu à un autre. Mais dans certains cas où les contacts se trouvent augmentés par une promiscuité exagérée, par des nécessités professionnelles, il peut se manifester moins rarement des exemples de contagion indirecte.

1. Pratique médico-chirurgicale : syphilis.

En désagrégeant les foyers, en jetant les jeunes gens dans de nouveaux milieux, en agglomérant de formidables masses d'hommes, la guerre occasionne toujours une recrudescence de cette terrible maladie (1).

Aussi aucun médecin averti ne fut étonné des recommandations faites à ses troupes au moment de leur entrée en campagne, par lord Kitchener.

Au cours de l'année 1915 des mesures énergiques furent prises par le Gouvernement français non seulement dans le but de soigner les malheureux atteints de syphilis, mais aussi d'empêcher la propagation de ce redoutable fléau.

En dehors des moyens d'*ordre moral et religieux* mis en action, par les aumôniers, les pasteurs et les rabbins attachés aux armées, il eut recours à des *mesures d'ordre administratif*, en tête desquelles il faut placer la réglementation de la prostitution ; mais il fit surtout appel au concours des médecins mobilisés.

Les moyens d'ordre médical constituent en effet la principale sauvegarde contre toutes les maladies vénériennes. Des causeries furent organisées, des consultations spéciales individuelles et secrètes, créées ; des visites sanitaires bi-mensuelles, exigées ; les syphilitiques surveillés, et les dentistes invités à une surveillance rigoureuse de l'état de la bouche de nos soldats.

1. D'après une communication de M. le Professeur Gauthier à l'Académie de Médecine, sur 3.000 malades soignés dans les hôpitaux, pendant les seize premiers mois de guerre, un sixième d'entre eux aurait été admis pour syphilis.

Pendant les six mois suivants, la proportion se serait élevée à plus d'un quart.

Le service de santé attira l'attention des municipalités sur les mesures à prendre pour empêcher l'extension des maladies vénériennes.

Des conférences avec projections, des distributions de brochures prophylactiques furent faites aux civils ; les visites des maisons de tolérance, multipliées ; les femmes inscrites, soumises à de nombreux examens, et la prostitution clandestine énergiquement refrénée.

A. Calais nous avons suivi avec intérêt tous les efforts faits en ce sens et nous avons pu relever parmi les travaux effectués au *laboratoire de bactériologie plus de 250 séro-réactions.*

Les syphilitiques une fois dépistés, le **traitement antisypilitique** était conduit sous le contrôle de la réaction de Wassermann.

Pendant les dix premiers mois de 1916 il a été fait dans le service de vénéréologie de cette place *1.259 injections intra-veineuses mercurielles* et *180 injections intra-veineuses de 914 et de galyl.*

Cette manière de faire nous permet d'ASSURER que la propagation de cette terrible affection a été NOTOIREMENT ATTÉNUÉE A CALAIS ; nous pouvons dire que dans la zone des armées les mesures préconisées par l'autorité militaire ont donné un résultat pratique sérieux (1).

1. « Sur 104 cas de syphilis soignés en trois mois dans une ambulance d'armée, 38 auraient été contractés dans la zone des armées et 66 à l'intérieur. Parmi les contaminantes il y aurait eu 16 professionnelles (femmes de maison prostituées inscrites ou clandestines) dans la première catégorie et 49 dans la seconde.. Reconnaissons que la réglementation sévère appliquée dans la zone des armées a porté ses fruits et que, malgré le nombre de malades, celui-ci est bien in-

Les médecins aux armées auront ainsi coopéré pour une large part à sauver l'avenir de notre race (1), car *la prophylaxie de la syphilis comme celle de l'alcoolisme et de la tuberculose est une œuvre de la plus haute portée sociale.*

férieur à ce que l'on aurait pu craindre avec une pareille agglomération d'hommes. Ces résultats heureux sont incontestablement dus aux difficultés que l'on a mises à la divagation et au séjour des femmes dans la zone des armées et aux mesures médicales édictées par la circulaire du 15 janvier 1916... Il faut bien admettre que la prophylaxie des maladies vénériennes sera un vain mot tant qu'une surveillance sévère et régulière à l'intérieur ne correspondra pas à la réglementation de la zone des armées. »

(Carle. Trois mois de fonctionnement d'un service de vénéréologie dans une ambulance d'armée, *Archives de Médecine Militaire*, tome LXV, n° 6.)

1. D'après Leredde, la syphilis tue en France 30.000 à 40.000 individus par an.

Le Dr Neil accuse la syphilis de déterminer les deux tiers des affections nerveuses.

INTRODUCTION

La prétendue découverte de Wassermann qui n'est en réalité que l'application à un cas particulier d'un fait général mis en lumière par les deux savants belges, Bordet et Gengou ; l'introduction en thérapeutique anti-syphilitique de nouveaux produits, dont l'utilisation, après avoir soulevé des polémiques passionnées, peut être actuellement considérée comme fixée, ces deux grands événements scientifiques ont bouleversé et en partie renouvelé l'étude et la thérapeutique de la syphilis.

Ils ont, le premier permis d'élargir son domaine, le second de restreindre dans une plus large mesure ses funestes effets.

La réaction de Wassermann, considérée comme moyen diagnostic, a montré que la syphilis devait être incriminée dans une foule d'affections où la seule clinique était impuissante à démontrer son rôle, elle a permis la vérification véritablement scientifique des admirables vues d'un Fournier.

Les traitements arsénicaux, par leur énergie et la rapidité de leur action, ont autorisé l'espoir, sinon d'une « stérilisans magna », du moins d'un jugulement de l'infection, sinon d'une guérison définitive, du moins d'un blanchissement ultra-précoce, d'une atté-

nuation suffisante pour permettre d'affirmer une suppression de la contagiosité beaucoup plus rapide qu'avec le mercure et peut-être une assurance plus certaine contre les conséquences lointaines de la maladie.

Non que nous voulions proscrire par là toute espèce de rôle à l'antique hydrargyre, il a donné et donne tous les jours des résultats dont les arsenicaux ne sont pas prêts à le déposséder, et nous pensons qu'il restera toujours l'utile auxiliaire des arsénobenzols, aussi n'hésitons-nous pas à le placer de pair avec eux dans notre revue des moyens thérapeutiques mis en œuvre contre la syphilis.

Ce n'est d'ailleurs pas à ce point de vue de la valeur absolue des différents traitements qu'il nous a paru intéressant de nous placer ; *mais uniquement en fonction de leurs rapports avec la réaction de Wassermann et de leur action sur celle-ci.*

De même nous n'envisagerons qu'en passant et très brièvement la signification théorique de la réaction de Wassermann, ne nous en préoccupant qu'au point de vue pratique de la conduite du traitement.

Il nous a semblé qu'il y avait à cela un double intérêt : le premier d'ordre particulier à l'affection qui nous occupe, dont le traitement se trouve grandement simplifié par ce moyen de contrôle permanent et relativement facile ; un second d'une portée scientifique beaucoup plus grande, car l'étude de la réaction de Wassermann dans la conduite du traitement antisypilitique nous montrera chemin faisant, l'utilité fondamentale et pour ainsi dire quotidienne qu'il doit y avoir pour le praticien à recourir aussi souvent

que possible à l'homme de laboratoire. Par les résultats acquis dans ce cas spécial on pourra juger des heureux et féconds effets que le médecin est en droit d'attendre d'une telle association.

En résumé et pour employer une comparaison d'actualité : étant donné un ennemi à atteindre, une arme pour l'abattre, un guide pour le dépister, quand et comment devons-nous consulter le guide, et, suivant telle ou telle réponse qu'il nous aura donnée, dans quelle direction et avec quelle force devons-nous employer notre arme et à quel moment faudra-t-il la déposer.

Tels sont le sujet et le but de cette courte étude où nous chercherons à mettre autant de clarté et d'équité qu'il nous sera possible, qualités sans lesquelles aucun travail si modeste soit-il n'est en droit de se réclamer du titre de français.

CHAPITRE PREMIER

La réaction de Wassermann

Avant d'aborder l'étude de la réaction de Wassermann proprement dite, il nous paraît indispensable de rappeler succinctement les principes sur lesquels on s'est basé pour en élaborer la théorie, puis la technique. Ces principes sont tout entiers contenus dans le mécanisme de l'*immunité*.

MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ. — On appelle immunité la propriété conférée à un organisme, de résister à l'atteinte d'une maladie contagieuse, c'est-à-dire de s'opposer à l'action d'un agent pathogène quelconque.

Il y a une immunité *naturelle* ou *innée*; l'organisme est « naturellement » réfractaire à telle ou telle maladie.

Il y a une *immunité acquise*, qui peut être :

α) *active*, c'est-à-dire acquise à la suite de maladies infectieuses ou de vaccinations.

β) ou *passive*, c'est-à-dire provoquée par l'inoculation de sérums d'animaux hyperimmunisés.

Cette propriété, l'organisme la puise en lui-même par l'élaboration de substances spécifiques anti-microbiennes.

C'est là un phénomène d'ordre général applicable non seulement à tous les agents microbiens, qu'il s'agisse des bacilles typhiques, diphtériques, du vibron cholérique ou du tréponème pâle de Schaudinn, mais aussi, de toute substance, que l'on appellera ANTIGÈNE, et dont le rôle consiste à provoquer, une fois introduit dans un organisme, la formation d'ANTICORPS spécifiques qui lui correspondent et ont pour mission de neutraliser ses effets. Par exemple, les globules rouges d'un animal, injectés sous la peau, dans le péritoine ou les veines d'un animal d'espèce différente, constituent un *antigène* contre lequel le sérum de l'animal infecté réagit en produisant un *anticorps*, un *anti-globules*, dont l'action se traduit *in vivo* par la destruction du stroma globulaire et la mise en liberté de l'hémoglobine, dans le milieu ambiant, phénomène connu sous le nom d'**hémolyse**.

Ce pouvoir acquis *in vivo* se conserve *in vitro* tant que le sérum est maintenu à une température inférieure à 55°, mais, chauffé pendant une demi-heure à cette température, il perd ses propriétés hémolytiques : pas absolument toutefois, car il n'est qu'INACTIVÉ, c'est-à-dire que si on lui ajoute une certaine quantité d'un sérum quelconque, *mais frais*, il reconquiert son pouvoir hémolytique : il est RÉACTIVÉ. Tout se passe donc comme s'il y avait là *deux substances*, l'une, que l'on a appelé **sensibilisatrice**, est *spécifique*, non détruite à 55°, mais INCAPABLE D'AGIR SEULE ; elle a besoin pour être active d'un **complément** (1) *indifférent*, commun à tous les sérums détruit à 55°.

1. La sensibilisatrice n'existe pas dans le sérum normal :

Donc, pour que le phénomène de l'hémolyse se produise, trois facteurs sont indispensables : l'*antigène*, la *sensibilisatrice*, le *complément*.

Dans cette triade : le *complément*, teinture aux propriétés trop générales, a besoin de ce mordant qu'est la *sensibilisatrice* pour agir sur l'étoffe qu'est l'*antigène*, suivant l'heureuse comparaison de Bordet. De telle sorte que chaque fois que se rencontreront ces trois facteurs, le premier et le troisième s'uniront grâce à l'intermédiaire du second formant une combinaison indissoluble, dont chacune des parties sera désormais impuissante à agir pour son propre compte.

On donne encore à la *sensibilisatrice* les noms d'*ambocepteur*, parce qu'elle sert d'intermédiaire ; ou de *fixateur* parce qu'elle fixe le complément sur l'*antigène*. Le *complément* a aussi les noms d'*alexine* et de *cytase*.

Tel est en quelques mots le phénomène de la *fixation* ou *déviation* du *complément* qui est à la base de toutes les méthodes de séro-diagnostic et fournit tous les éléments dont est constituée la réaction de Wassermann.

MÉCANISME DE LA RÉACTION. — Le problème en somme s'assimilait à résoudre une sorte d'équation à une inconnue : connaissant l'*antigène* syphilitique et le complément, trouver s'il y a ou non une *sensibilisatrice* antisypilitique. La chose paraît simple : puisque la *sensibilisatrice* est spécifique vis-à-vis d'un

elle est thermostable, spécifique et se fixe sur l'*antigène*.

L'*alexine* existe dans le sérum normal : elle est thermolabile, n'est pas spécifique et ne se trouve qu'en petite quantité.

antigène donné, il suffit de s'assurer si le sérum a reçu cet antigène. Si le problème se complique, c'est par ce fait que l'on se heurte à cette difficulté insurmontable, particulière à la syphilis, de la culture de l'agent causal (1), et par conséquent à l'impossibilité de se procurer un antigène réel, c'est-à-dire constitué par l'émulsion du microorganisme incriminé. Il fallut donc user de subterfuge et recourir à une préparation capable au moins de fournir un maximum de tréponèmes. On s'adressa *au foie d'enfant hérédosyphilitique*, qui, farci de spirochètes, donna desséché puis émulsionné dans l'eau physiologique ou l'alcool absolu, un antigène très satisfaisant. Cette première difficulté ainsi vaincue, restait à trouver le moyen de déceler au sein du mélange : antigène, sensibilisatrice, complément, la fixation ou la liberté de ce dernier. C'est alors que l'on pensa à superposer à la *première réaction invisible* (déviation ou non déviation du complément sur le tréponème ou ses toxines) *une seconde réaction visible*, fournie par l'hémolyse ou l'absence d'hémolyse d'une espèce quelconque de globules rouges.

1. Depuis la découverte du tréponème Scherschewsky, Mühlens, Sowada, etc. avaient cultivé des spirochètes dont ils n'avaient pu, par des inoculations aux animaux, démontrer la spécificité. Cependant en 1911 Noguchi a pu obtenir des cultures pures d'un tréponème capable de reproduire une orchite spécifique chez le lapin. Pour cela, il sème des produits prélevés sur des orchites syphilitiques de lapin dans un mélange d'eau physiologique ou de liquide ascite-agar et de tissu frais stérile (reins ou testicules de préférence) recouvert d'une couche d'huile de parafine stérilisée et place le tout pendant deux semaines dans un appareil à cultures anaérobies à 37°. Hoffmann a également pu réaliser la culture du parasite sur du sérum de cheval-agar.

En effet : si dans le premier mélange il y avait une sensibilisatrice, le complément ayant pu se fixer par elle, on pourrait ajouter des globules rouges et une sensibilisatrice pour ces globules : faute de complément cette dernière resterait sans action et l'hémolyse ne se produirait pas ; si au contraire l'absence de sensibilisatrice dans le premier mélange laissait libre le complément : celui-ci, dans le second, en trouverait une qui lui permettrait de se fixer sur les globules et de les détruire.

Dans le premier cas la réaction serait positive, on pourrait conclure : syphilis ; dans le second elle serait négative, on devrait dire : pas de syphilis. Ce fut cette théorie qui permit de réaliser l'expérience de laboratoire connue sous le nom de réaction de Wassermann.

TECHNIQUE DE LA RÉACTION. — Voyons comment en fut réalisée la technique. Cinq éléments doivent entrer en jeu.

L'ANTIGÈNE SYPHILITIQUE, le SÉRUM DU MALADE (fournissant ou non la sensibilisatrice anti-syphilitique),
LE COMPLÉMENT.

L'ANTIGÈNE GLOBULE, la SENSIBILISATRICE ANTI-GLOBULE.

Antigène syphilitique. — Nous avons déjà dit qu'il était fourni par le foie d'enfant hérédo-syphilitique. Primitivement on se contentait de l'extrait aqueux, l'expérience a montré qu'il était préférable d'employer l'extrait alcoolique ; après avoir broyé l'organe, l'avoir desséché vingt-quatre heures dans le vide afin de pouvoir le réduire en poudre, on le met en contact avec l'alcool absolu dans la proportion de 1 gramme de poudre impalpable pour 30 d'alcool.

Sérum du malade. — On l'obtient par la ponction veineuse au pli du coude, mais, comme il possède un complément, il y a lieu (dans le Wassermann classique du moins) de le chauffer une demi-heure à 56° dans l'étuve ou le bain-marie.

Complément. — Il est fourni par le sérum de cobaye, dilué au 1/2 dans l'eau physiologique à 8 gr. 5 de NaCl ‰, d'eau distillée.

Antigène globule. — Le plus généralement on se sert de globules de mouton. Pour se les procurer, il suffit de recueillir, le plus aseptiquement possible, le sang dans un ballon solide contenant des perles de verre, on agite pour défibriner et l'on décante sérum et globules surnageant, on lave plusieurs fois par centrifugation jusqu'à ce que la dernière eau physiologique ajoutée reste absolument claire.

Sensibilisatrice anti-mouton ou sérum-hémolytique. — On l'obtient *en préparant* des lapins contre les globules rouges : pour cela on leur injecte à cinq ou six reprises différentes des quantités variant entre 1/2 et 5 cmc. de globules de mouton soigneusement lavés du sérum pour éviter l'anaphylaxie, on espacer les injections de 5 à 8 jours ; quelques jours après la dernière le sérum de lapin est hémolytique pour le mouton.

Lorsque l'on possède tous les éléments de la réaction, la principale difficulté n'est pas vaincue, car certains de ces produits exigent un dosage rigoureux.

DOSAGE DES ÉLÉMENTS. — D'abord *l'ambocepteur anti-mouton*, car c'est par lui que nous doserons l'antigène ; dans des tubes à hémolyse on mélange :

1°) 1 mc. des globules de mouton dilués dans une

proportion telle que $1/10$ de cmc. de la dilution ajoutée à 2 cmc. d'eau distillée donne une teinte rouge-groseille franche. C'est là à notre avis le meilleur procédé pour apprécier la richesse des globules en hémoglobine, richesse assez variable suivant les individus ;

2°) 1 cmc. de sérum de cobaye frais dilué au $1/2$ d'eau physiologique ;

3°) Q. S. d'eau physiologique pour 2 cmc. ;

4°) des quantités décroissantes de sérum physiologique : obtenues en faisant une solution mère au $1/10$; d'où l'on en tire d'autres de titre décroissant de $1/10$ à $1/10$ jusque $1/100$.

On dispose ainsi une échelle décroissante où chaque tube correspond à une dilution donnée, et constitue un groupe hémolytique complet. On porte le tout à l'étuve à 37° pendant une demi-heure.

Le dernier tube qui est hémolysé est celui qui donne le taux optimum auquel fonctionne le sérum hémolytique.

TITRAGE DE L'ANTIGÈNE— L'extrait alcoolique ayant été dilué au $1/5$, $1/10$, $1/15$, $1/20$ d'eau physiologique on dispose l'expérience comme précédemment, mais en constituant le groupe hémolytique avec la dose optima d'anti-mouton. Puis dans chaque tube on introduit une quantité croissante d'antigène en commençant par 0,05 cmc. pour finir par 0,5 cmc.

Ici encore on choisit le dernier tube où l'hémolyse est totale après une demi-heure, en prenant toutefois comme point de départ le taux le plus faible. Le titre de l'antigène est extrêmement variable (comme celui de l'ambocepteur d'ailleurs), il est des

antigènes excellents dont le titre optimum est 0,1 cmc. en dilution au 1/20, d'autres ne donnent de bons résultats qu'au 1/5.

Reste enfin à éprouver l'antigène au point de vue de son pouvoir antigénique, c'est-à-dire de la plus ou moins grande puissance qu'il a de fixer le complément en présence de sérums spécifiques. Pour cela, il faudra pratiquer des réactions en séries, suivant la technique que nous allons indiquer, avec des sérums syphilitiques, soit que les malades dont ils proviennent soient sûrement syphilitiques cliniquement, soit que des réactions précédemment pratiquées avec des antigènes éprouvés aient donné des résultats positifs. Il est bon d'ailleurs d'avoir toujours plusieurs antigènes en service, l'un vérifiant l'autre, car c'est sur la valeur de l'antigène que repose celle de la réaction.

TECHNIQUE DE LA RÉACTION. — Avec tous les constituants en bonne condition, frais ou dosés suivant le besoin, il va être possible de réaliser l'expérience : Elle comprend deux temps : un premier que nous pourrions appeler *Temps d'essai de fixation*, un second ou *Temps de vérification*.

I. Temps. — Dans la réaction type, c'est-à-dire avec les témoins dit généraux, 7, 8 ou 9 tubes sont nécessaires suivant que l'on essaie une seule ou deux ou trois doses d'antigène, ou bien un, deux ou trois antigènes différents. Quoi qu'il en soit voilà comment se réalise l'expérience : d'abord, dans les tubes 1 à 8, 0,1 cmc. de sérum de cobaye, puis de 1 à 4, 0,2 cmc. de sérum de malade chauffé, puis dans les tubes 1, 2, 3 et 5, 6, 7, le ou les antigènes. Dans le 9^e rien.

Dans les 9 tubes Q. S. d'eau physiologique pour 2 cmc. 8.

Après un séjour d'une heure à l'étuve à 37° si le sérum étudié provient d'un syphilitique, la sensibilisatrice qu'il contient doit avoir fixé le complément sur l'antigène dans les trois premiers tubes.

Dans les six autres rien ne doit s'être passé puisque tout ou partie des constituants manque pour la fixation. Si le sérum provient d'un non syphilitique le complément est libre partout.

II. Temps.— Dans les neuf tubes on ajoute 1 cmc. de sérum anti-mouton et 1 cmc. de globules de mouton.

Après une demi-heure à 37° et après centrifugation, *s'il y a syphilis* L'HÉMOLYSE EST NULLE dans les trois premiers tubes, totale dans les cinq suivants, nulle dans le dernier tube. *S'il n'y a pas syphilis* L'HÉMOLYSE EST TOTALE dans les huit premiers.

En effet, dans le premier cas, le complément, fixé par la sensibilisatrice sur l'antigène, n'est plus libre et ne peut permettre l'hémolyse au cours du deuxième temps; au contraire resté libre il agira dans le second cas.

Pour les témoins, l'antigène seul n'a pas empêché l'hémolyse dans les tubes 5, 6 et 7 dans le tube 4 le sérum du malade seul non plus, dans le tube 8 le groupe hémolytique est complet, l'hémolyse est totale, dans le dernier le sérum hémolytique seul n'a pas agi sur les globules.

Il va sans dire que les témoins généraux sont dosés une fois pour toute: dès qu'il est prouvé que l'antigène n'a pas d'action anti-complémentaire et que

le sérum anti-mouton est bien inactivé, cela suffit. Seul le tube 4, témoin du sérum de malade, est indispensable à chaque réaction, le tube 8 témoin du sérum de cobaye est indiqué pour chaque série de réactions.

TECHNIQUES SIMPLIFIÉES. — La technique telle que nous venons de l'exposer est celle de Wassermann, elle est dite classique et a subi depuis son origine, de nombreuses et plus ou moins heureuses modifications et simplifications.

Celles qui procèdent directement de la méthode initiale reposent toutes sur ces faits :

1° Que le sérum humain possède une hémolysine naturelle pour les globules de mouton et un complément ;

2° Que l'antigène foie hérédosyphilitique n'agit pas en réalité par les tréponèmes qu'il renferme mais par ses lipoides et qu'il peut être remplacé par tous les organes qui en sont comme lui constitués : nous dirons tout à l'heure quelques mots sur cette intéressante question.

Nous ne ferons que signaler les *réactions précipitantes* qui s'éloignent trop de la réaction de fixation et dont la valeur pratique est d'ailleurs très discutable.

Quoi qu'il en soit, il existe toute une série de procédés tendant à simplifier la technique classique et auxquels il y a lieu d'accorder un intérêt inégal.

A toutes, on peut opposer le reproche d'avoir recours à des éléments d'une valeur trop variable et dont le dosage est impossible : *la teneur en complément varie pour le sérum humain dans la proportion de 15 à 45, celle de l'hémolysine naturelle est elle*

aussi, extrêmement inconstante ; ce sont là les objections que l'on fait aux méthodes de Bauer, Hacht, Foix, etc.

Seule la méthode de Noguchi, tout en conservant les mêmes garanties que le Wassermann, apporte une simplification appréciable : cet auteur emploie au lieu d'anti-mouton un sérum anti-humain.

D'autre part, il a eu l'ingénieuse idée de simplifier la technique en préparant des papiers imbibés d'antigène (extrait alcoolique de foie de fœtus hérédosyphilitique) et de sensibilisatrice (sérum de lapin anti-humain décomplémenté) et titrés par surfaces déterminées. Le complément est fourni par le sérum frais de cobaye. Les hématies humaines, antigène du système hémolytique lapin-homme peuvent-être fournies par le malade lui-même. Enfin Noguchi a démontré que si l'on n'emploie que de petites doses du sérum suspect, on peut négliger de l'inactiver par la chaleur, la quantité de complément qu'il contient étant négligeable.

Cette méthode, dont nous ne pouvons exposer en détail la technique, serait d'après Joltrain et Gastou plus sensible que la réaction de Wassermann : mais, si les papiers titrés simplifient les manipulations préalables, la technique n'en est pas moins un peu délicate pour la pratique courante.

D'autres procédés fondés sur le même principe que celui de Noguchi (présence dans le sérum humain d'hémolysines pour les globules rouges de mouton) constituent d'utiles simplifications de la réaction de Wassermann (1).

1. J. Castaigne et F. Tremolières (La syphilis).

Le procédé de Tschernogubow n'est autre que celui de Wassermann où le complément, au lieu d'être fourni par le sérum de cobaye, est apporté par le sérum à examiner non inactivé par le chauffage.

Dans les procédés de Bauer, de Foix, c'est la sensibilisatrice du système hémolytique que fournit le sérum humain normal décomplémenté, mais gardant encore ses hémolysines anti-mouton.

Le procédé de Hecht résume les modifications précédentes : le sérum suspect fournit à la fois le complément et la sensibilisatrice du système hémolytique dont l'antigène est toujours représenté par les hématies de mouton.

Il ne faut jamais perdre de vue que l'antigène, la sensibilisatrice, le complément des systèmes bactériolytique et hémolytique n'ont qu'une existence théorique, une valeur représentative comparable à celles des hypothèses émises en chimie organique.

De récents travaux ont prouvé que *l'antigène bactériologique spécifique, tissu syphilitique riche en tréponèmes, n'est pas nécessaire pour la réaction.*

L'étude de certains extraits d'organes normaux a montré que la substance active se rapprochait des lipoides, des lécithines, des sels biliaires : L'ANTIGÈNE AGIT PAR SES LIPOIDES (1).

Les extraits d'organes syphilitiques ou normaux, les sérums préparés pour les réactions, le sérum hu-

1. On appelle lipotide toute substance protoplasmique soluble dans l'éther ; on distingue des lipoides phosphorés, des lipoides non phosphorés et des lipoides sans phosphore et sans azote.

main à examiner sont, en réalité, comme ces lipoïdes, des solutions colloïdales. Dès lors, les réactions d'ordre biologique selon la conception d'Ehrlich, ne sont plus que des réactions d'ordre physico-chimique, des phénomènes de précipitation. Il y a réaction spécifique de colloïde à colloïde correspondant, avec fixation du complément lors de la précipitation. Mais la présence du complément n'est pas nécessaire à la réaction, lorsque deux colloïdes correspondants sont en présence ; celle-ci s'effectue d'elle-même, peut-être sous l'action du signe électrique contraire des deux ordres de colloïdes. « Il y a lieu d'admettre que sous l'influence de l'infection syphilitique, le sérum sanguin subit quelques changements de constitution qui le rend facilement précipitable par les lipoïdes et aussi par d'autres substances colloïdales chimiquement assez bien définies. » (Levaditi).

Ces données justifient un certain nombre de modifications apportées à la réaction de Wassermann. Les procédés qu'elles constituent sont de deux sortes : les uns, encore fondés sur la déviation du complément (*procédés bio-chimiques*), les autres purement représentés par des réactions chimiques (*procédés chimiques purs*).

PARMI LES PROCÉDÉS BIO-CHEIMIQUES, il convient de citer le procédé de Bénard et Joltrain où, comme dans ceux de Bauer, Foix, Tschernogubow et Hecht, le sérum suspect fournit à la fois la sensibilisatrice hémolytique et le complément, et où l'antigène est constitué par un extrait alcoolique de cœur humain.

La cuorin Séro-Réaction, d'Erlanden, où l'antigène, la cuorine, substance extraite du muscle cardiaque

du bœuf, mélangé au sérum de syphilitique et mise à l'étuve, donne après quelques minutes, un précipité floconneux ; les procédés de Levaditi et Yamanouchi, de Hans Sachs et Pietro Rondoni, dans lesquels on substitue aux extraits organiques une solution de glycocholate ou de taurocholate de soude, ou une solution d'oléate de soude et de lécithine.

LES PROCÉDÉS CHIMIQUES remplacent la réaction hémolytique par une précipitation objective ou une réaction colorante. Mais s'ils sont d'une pratique facile, ils ne sont rien moins que rigoureux.

Le procédé de Fornet et Chérekervsky, basé sur l'existence des précipitines dans le sérum des syphilitiques non traités, n'est positif que dans 30 % des cas confirmés par la réaction de Wassermann et l'est par contre, chez 18 % des individus en apparence sains.

Le procédé de Klausner, qui utilise la précipitation du sérum suspect par l'eau distillée, positif chez 38 % des sujets normaux, ne l'est que dans 37 % des syphilis dénoncées par la méthode de Wassermann.

Le procédé de Porges et Meier est fondé sur la précipitation qui se produit quand on mélange à un sérum syphilitique, une émulsion de lécithine ou mieux une solution de glycocholate de soude à 1 % dans l'eau distillée. Préconisé comme procédé simple de séro-réaction syphilitique, ce procédé n'est corroboré par la réaction de Wassermann que dans la proportion de 45 % ; il est positif chez 18 % des sujets sains.

La réaction de Noguchi et de Moore consiste dans la formation d'un précipité granuleux ou floconneux

par adjonction d'acide butyrique et de lessive de soude à *un liquide céphalo-rachidien syphilitique*. Par cette méthode, Noguchi et Moore auraient obtenu des résultats bien supérieurs à ceux de la réaction de Wassermann et de l'examen cytologique. D'après Beaudoin et H. Français elle est *positive dans tous les cas de syphilis du névraxe, où elle coïncide en général avec une lymphocytose* ; mais elle n'est pas rigoureusement spécifique, car elle pourrait être positive dans des cas de tuberculose. Aussi quand elle est positive, elle est un indice très sérieux de syphilis à condition que la tuberculose ne puisse pas être soupçonnée ; *quand elle est négative, il y a de grandes chances pour qu'il n'existe pas de lésions syphilitiques des centres nerveux en évolution*.

De ces nombreuses méthodes de séro-diagnostic, trois surtout doivent être retenues. De l'avis général c'est la réaction de Wassermann et les procédés dérivés, qui possèdent la plus grande valeur diagnostique ; mais ils sont de pratique délicate et nécessitent un outillage compliqué. Le procédé biologique de Noguchi n'est pas moins probant, mais est d'application presque aussi difficile. La réaction butyrique de Noguchi et Moore, de technique simple, fournit en neurologie d'utiles renseignements.

Pour nous résumer, la réaction de Wassermann classique reste encore la seule à laquelle il soit permis d'accorder le plus de crédit en tant que réaction, bien entendu. Quelle est sa valeur théorique et pratique ? c'est ce que nous allons envisager dans les prochains paragraphes.

VALEUR THÉORIQUE DE LA RÉACTION. — Un des gros

arguments formulé contre la valeur théorique de la réaction est précisément cette possibilité à laquelle nous faisons allusion tout à l'heure, de remplacer le foie d'hérédo-syphilitique par des organes n'ayant aucune analogie d'origine avec lui : cœur de cobaye (Landsteiner), cœur ou foie humains normaux (Levaditi et Marie) par exemple, n'ayant pour trait commun qu'une richesse plus ou moins grande en lipoides, lécithines en particulier : c'est ce qu'ont montré Levaditi et Yamanouchi, Poyes et Weil, etc. ; des mélanges d'oléate de soude et de lécithine, le taurocholate, le glycocholate de soude ont même pu donner des résultats concordants.

Ces faits sont-ils de nature à faire douter de la valeur spécifique de la réaction ?

Levaditi et Yamanouchi ont les premiers démontré que ce qui faisait la réaction ce n'était pas les tréponèmes ou leurs toxines agissant sur la sensibilisatrice, mais les lipoides et les sels de l'extrait alcoolique *sur les lipoides du sérum* OU DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN. D'autre part, Marie et Levaditi ont vu que les prétendus anticorps syphilitiques ne possèdent pas de pouvoir immunisants.

Tels sont les faits. Nous n'insisterons pas sur les multiples hypothèses émises pour chercher à les expliquer, tout ce que l'on peut affirmer de façon à peu près certaine c'est que ce que l'on appelle l'antigène syphilitique « *n'a pas pour origine directe l'agent spécifique mais qu'il y a quelques substances incon- nues dans nos organes qui subissent une augmentation sous l'influence du virus syphilitique et donnent alors naissance à la formation d'anticorps* » (Joltrain).

VALEUR PRATIQUE DE LA RÉACTION. — Il semblerait par ce qui précède qu'à une réaction sur la nature de laquelle subsistent de telles incertitudes l'on ne doive accorder qu'un crédit extrêmement réduit, cependant quoiqu'il en soit de ces tâtonnements il n'en reste pas moins vrai qu'au point de vue pratique, malgré son peu de spécificité théorique, la réaction de Wassermann conserve une très grande valeur.

En effet, ceci est un fait d'expérience indéniable ; sauf dans des cas relativement rares et faciles à dépister, la *réaction de Wassermann est positive dans les cas de syphilis et n'est positive que dans les cas de syphilis* (1).

Le nombre des affections autres que la syphilis dans lesquelles on rencontre une réaction positive est en somme très restreint : au premier rang vient la *lèpre*, le sérum des individus atteints de cette maladie possédant un pouvoir fixateur vis-à-vis de n'importe quel antigène. Au cours de la *scarlatine* et parfois durant une période assez longue après la guérison, la réaction de Wassermann a pu se montrer positive, mais il faut dire que c'était en pré-

1. Parfois cependant, il est arrivé que deux examens portant sur le sang d'un même sujet aient abouti à des conclusions différentes. Cela tient presque toujours à ce qu'ils n'ont pas été pratiqués selon une méthode identique ou à ce que leurs résultats n'ont pas été interprétés avec la même rigueur. Hallion et Bauer ont constaté que le fait d'employer le sérum suspect chauffé ou non chauffé à 56° est une importante cause de divergence : avec le sérum non chauffé, le pourcentage des résultats positifs augmente chez les syphilitiques, mais les sujets indemnes peuvent en fournir aussi. Aussi Hallion et Bauer recommandent-ils de ne tenir pour positives que les réactions très marquées.

sence d'un antigène aqueux, l'extrait alcoolique n'exposant pas à cette sorte d'erreur.

Enfin, dans les diverses spirilloses, il existe, de même que dans les typhoïdes et paratyphoïdes, une espèce de cofixation de groupe. La narcose peut aussi, mais de façon très passagère, permettre la déviation.

En résumé, toutes les maladies qui pourraient introduire un trouble dans l'interprétation des résultats sont de par leur origine ou leur évolution trop différentes de la syphilis pour enlever à la réaction quoi que ce soit de sa valeur pratique.

Il est cependant d'autres causes d'erreur, que nous devons au moins signaler : nous voulons parler des sérums lactescents et ictériques, qui ont été signalés comme pouvant donner des réactions positives en l'absence de spécificité.

Il nous reste maintenant à voir comment la syphilis agit sur le Wassermann et si son action est toujours identique à toutes les époques.

POURCENTAGE DES RÉSULTATS POSITIFS. — Avant d'aborder l'examen des résultats obtenus aux diverses périodes de la maladie, il nous paraît indiqué de parler ici d'une particularité sur laquelle nous n'avons pas encore insisté et qui va jouer dans notre exposé un rôle important.

Pour simplifier nos explications nous n'avons considéré jusqu'ici que deux alternatives : cas positifs, cas négatifs. Dans la pratique il en va tout autrement : en effet, entre ces deux points extrêmes, *hémolyse nulle*, *hémolyse complète*, toute une série d'intermédiaires, extensible à l'infini, peut trouver place.

A côté de la notion de qualité intervient donc celle

de quantité. Si le complément peut être fixé en totalité il peut aussi l'être seulement beaucoup ou peu ou très peu, avant de ne pas l'être du tout.

D'où l'obtention, très fréquente, de teintes intermédiaires variant du jaune rosé au rouge groseille, et passant par le rose éteint, le rose vif, etc. On conçoit qu'une échelle qui voudrait reproduire toutes les colorations possibles multiplierait incommodément le nombre des tubes, aussi a-t-on proposé trois, cinq, sept teintes intermédiaires. L'échelle qui nous a paru la meilleure et dont nous faisons personnellement usage est celle de Vernes ; elle donne neuf teintes en tout, numérotées de 0 à 8.

0 représente l'absence complète d'hémolyse (eau de roche), 8 l'hémolyse totale (rouge franc).

Pratiquement si l'on veut aux chiffres accoler des mots : 0 A 3 SONT FRANCHEMENT POSITIFS, 4 ET 5 FAIBLEMENT POSITIFS, 6 ET 7 DOUTEUX, 8 NÉGATIF.

Voyons maintenant comment interpréter à l'aide de cette échelle les résultats trouvés.

Dans la *période primaire*, le Wassermann jusqu'au quinzième jour du chancre au moins reste négatif(1), il ne commence guère à marquer qu'au delà de cette date et encore les résultats ne descendent pas d'emblée de 8 à 0 : il a été possible de suivre la progression chez des malades présentant d'abord, avec un chancre typique au huitième jour : $H = 8$, puis 10 jours après : $H = 5$ et enfin après 8 jours encore : $H = 0$.

Dans la *période secondaire* confirmée, floride le

1. D'après Demoulières on pourrait avec un procédé particulièrement sensible obtenir dès les premiers jours du chancre une réaction positive.

Wassermann se montre positif, de 0 à 3 dans la proportion de 70 à 95 % suivant les auteurs.

Dans la syphilis tertiaire, là où le diagnostic est souvent difficile, la proportion est de 80 % au moins.

Dans la syphilis latente, où l'intérêt d'un secours bactériologique s'affirme avec le plus d'urgence, la réaction est positive de 55 à 85 fois %.

Dans les syphilis et parasyphilis nerveuses les résultats ne sont pas moins intéressants (1) ; pour le tabes (2) 60 à 80 %, dans la P. G. 75 à 100 %, de même pour les hémiplegies d'Erb, les scléroses en plaques, etc.

Dans la syphilis congénitale récente le Wassermann est positif 95 fois %, dans la syphilis héréditaire latente 50 à 70 fois.

C'est surtout dans les accidents viscéraux de la syphilis que la réaction de Wassermann rend de grands services. Souvent aucun commémoratif, aucun signe clinique ne signale leur origine ; le séro-diagnostic spécifique permet de la déceler. Dans les statistiques

1. L'examen du sérum renseigne sur l'état d'infection de l'organisme ; celui du liquide céphalo-rachidien sur l'inflammation spécifique des centres nerveux. On fait l'examen du L. C. R. au triple point de vue de la formule cytologique, de la composition chimique et des réactions biologiques.

Voici d'après Castaigne un tableau des résultats des diverses épreuves de diagnostic de laboratoire suivant les affections :

Paralysie Générale :

Sérum W. + ; L. C. R. Albumine, Lymphosytose. W. +

Tabès :

Sérum W. + 60 %.. Albumine, Lymphosytose. W. 50 %.

Syphilis Cérébro-spinale :

Sérum W. + 80 %.. Albumine, Lymphosytose. W. 50 %.

Sclérose en plaques :

Sérum W. + quelquefois albumine, quelq. lymphosytose faible. W.—

2. Dans ce cas il est recommandé de pratiquer la séro-réaction avec du liquide céphalo-rachidien.

de Collins et Sachs, de Schutze, de Debove et F. Trémolières, la réaction de Wassermann est positive dans 80 à 100 % des cas d'aortite chronique; d'après Laubry et Parvu, elle l'est presque toujours dans les cas d'anévrisme de l'aorte, très souvent dans les cas d'arlérie, souvent dans les cas d'artériosclérose avec hypertension. Les résultats de cette réaction ont permis à Debove et F. Trémolières de formuler que « *l'aortite chronique, la maladie de Hodgson et l'anévrisme de l'aorte sont aussi souvent causés par la syphilis que le tabes et la paralysie générale.* »

Ils ont permis aussi à Debove d'enseigner que la néphrite chronique urémigène est souvent due à l'altération sanguine, légère, mais de longue durée, causée par la syphilis.

Pratiquée avec le sérum sanguin et le liquide ascitique, la réaction de Wassermann a amené aussi Esmein et Parvu, Joltrain à mettre en lumière la nature syphilitique de certaines cirrhoses du foie et grâce à cette méthode, Cohen et Stack ont pu soupçonner la nature syphilitique d'affections oculaires et laryngées, que par la suite ont confirmée les résultats du traitement spécifique.

La réaction de Wassermann donne de très utiles renseignements dans les cas si souvent obscurs de syphilis héréditaire ou familiale. Elle permet de mettre en évidence l'infection causale chez les sujets indemnes en apparence de lésions spécifiques ou seulement dystrophies.

Elle montre que, sous les lois de Colles (1) et

1. Une mère ne reçoit jamais la syphilis de son enfant même affecté de lésions contagieuses, alors que cet enfant

de Profeta se cache, pour la mère et l'enfant, une syphilis latente. Elle procure le moyen de mettre en lumière dans une famille, la syphilis ignorée et ses conséquences. De tels faits et de tels chiffres sont suffisamment éloquents pour qu'il soit superflu d'insister sur l'importance capitale et la valeur d'une réaction capable d'apporter une telle aide à la clinique, mais il montre aussi qu'une réponse négative n'autorise pas à rejeter définitivement le diagnostic de spécificité. Certes, il serait préférable que le Wassermann donnât partout et toujours une réponse affirmative là où la syphilis a passé; mais à bien prendre, qu'elle expérience de laboratoire donne 100 fois sur 100 des résultats absolument satisfaisants (1).

D'ailleurs n'est-il pas facile d'employer en cas de doute la réaction d'épreuve de Milian qui consiste à

tient héréditairement la syphilis de son père (loi de Colles ou de Baumès).

1. Pour le diagnostic de la syphilis on utilise depuis peu de temps la méthode d'intra-dermo-réaction, à la syphiline imaginée par Nicolas.

La syphiline est un extrait glycérimé concentré et chauffé à 120° de foie de fœtus hérédo-syphilitique. L'intra-dermo-réaction est effectuée avec de la syphiline diluée à moitié ou au tiers dans de l'eau salée à sept pour mille.

Lœper a remplacé l'extrait de foie par du glycocholate de soude en solution au 1/20 ou au 1/50 dont il injecte une ou deux gouttes.

Ces méthodes sont trop récentes pour qu'on puisse en apprécier la valeur mais si les résultats se confirment il y aura là une méthode vraiment pratique à la portée de tous les médecins.

Cependant elles ne pourront jamais être substituées à la réaction de Wassermann pour le contrôle de l'influence du traitement antisypilitique.

pratiquer une injection intra-veineuse de 30 centigrammes d'arséno-benzol ou de 45 centigrammes de néo-salvarsan et à rechercher ensuite, à diverses reprises, la réaction de Wassermann. Par cette injection, on réalise la réactivation biologique de la réaction de Wassermann qui, de négative redevient positive du deuxième au quinzième jour chez le syphilitique, héréditaire ou acquis, porteur ou non d'accidents, à la condition qu'aucun traitement spécifique n'ait été pratiqué depuis six mois au moins.

Il y a intérêt dans ce cas à pratiquer pour chaque malade deux épreuves parallèles, l'une avec le sérum inactivé, l'autre avec le sérum non-inactivé. La première de ces épreuves est conforme à la méthode de Wassermann proprement dite, l'autre n'en diffère que par un seul point : c'est que l'on opère sur du sérum non chauffé. Avec cette technique, quand un sérum donne un résultat positif (fortement, moyennement ou faiblement) à la première épreuve, il donne toujours aussi à la seconde un résultat nettement positif, et l'intervention de la syphilis doit être regardée comme certaine. Quand un sérum donne une réaction négative à la première épreuve, MM. Hal lion et Bauer distinguent, suivant les résultats fournis par la seconde épreuve, trois catégories de réactions : 1° les réactions subpositives, qui, bien que se rangeant parmi les négatives d'après l'épreuve de Wassermann proprement dite, permettent de conclure à la syphilis ;

2° Les réactions dites négatives, mais suspectes, qui comportent en faveur de la syphilis une très grande probabilité (plus de 95 %) ;

3° Enfin, les réactions complètement négatives ; celles-ci ne permettent point par elles-mêmes et à elles seules de conclure que le sujet examiné est indemne de syphilis, mais prennent leur juste signification à l'appui des données fournies par l'examen clinique.

Cette méthode aux deux épreuves parallèles à l'avantage de ne rester insensible qu'à un minimum de cas de syphilis, tout en réservant aux réactions positives leur valeur quasi absolue.

CHAPITRE II

Les traitements actuels de la syphilis

Les traitements de la syphilis, très variés dans leur forme, se résument à trois produits qui sont à la base de toutes les combinaisons : *le mercure, l'iode, l'arsenic*.

Les deux premiers forment le fond du traitement dit classique, ils sont demeurés pour bon nombre de syphiligraphes les produits de choix auxquels, à de très rares exceptions près, on doit toujours avoir recours. C'est donc par eux que nous commencerons cette courte revue :

Le mercure. — Les contre-indications sont très restreintes ; mauvais état des voies digestives supérieures, bouche et dents ; insuffisance rénale ; idiosyncrasie. Donc, tous les cas de syphilis et à toutes les périodes sont justiciables du mercure.

Cinq méthodes d'administration sont parmi les plus courantes et les plus pratiques :

1° Les injections sous-cutanées ou intra-musculaires de sels solubles : benzoate, bi-iodure, etc., quotidiennes, à la dose de 0 gr. 02 à 0 gr. 04 par séries de 10 ou 15 injections.

2° Les injections intra-veineuses de cyanure, quo-

tidiennes ou de deux en deux jours à la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par séries de 10 injections.

3° Les injections intra-fessières de calomel ou d'huile grise, 0 gr. 03 tous les huit à dix jours par séries de 6.

4° Les frictions d'onguent mercuriel.

5° L'ingestion de pilules.

En règle générale, nous pouvons dire que, les injections et surtout les injections intra-veineuses de cyanure sont les seules méthodes vraiment scientifiques : les frictions devant être réservées à des cas spéciaux, par exemple chez les tous jeunes enfants pour qui tout autre mode d'administration est impossible. L'ingestion n'est pas non plus très recommandable en raison du peu d'activité et des dangers d'intolérance gastrique qu'elle présente.

Parmi les injections, celles d'huile grise et de calomel ont cet inconvénient de former au sein des muscles où on les introduit, une masse assez lente à diffuser et dont il est impossible de régler l'absorption. Le benzoate et le bi-iodure échappent à ces reproches mais sont parfois assez douloureux.

A l'heure actuelle, où la pratique des injections intra-veineuses se répand de plus en plus, *le cyanure peut être considéré comme la meilleure des préparations mercurielles*. Totalement indolore quand l'injection est bien faite, très actif, il n'a que le défaut de nécessiter une surveillance très attentive de la bouche et de l'intestin, une prophylaxie soigneuse de la stomatite et de la diarrhée, qu'il aurait peut-être tendance à provoquer plus rapidement que les autres sels mercuriels ou que les sels à mercure dissimulé

telles que le cacodyl-hydrargyre, le chlorhydrargyre, le levurargyre, le salicylarsinate de mercure, l'éné-sol.

M. JACQUET a d'ailleurs proposé sous le nom d'*assaut pluri-mercuriel* un certain nombre de courtes séries : 3, 4, 5 de 1 à 5 jours chacune, pendant lesquelles il administre : 2 pilules de proto-iodure de 0 gr. 05, un lavement de 20 grammes de liqueur de Van Swieten, une injection de 0 gr. 01 de bi-iodure ou de benzoate, une friction le soir avec 2 grammes d'onguent napolitain double, il a pu prétendre par là aux merveilleux effets du 606.

Belyer, Galup etc., ont employé un mercure colloïdal obtenu par la méthode électrique et préparé en solution stabilisée et rendue isotonique.

Iodure. — Les iodures de potassium, de sodium et leurs succédanés sont des résolutifs, agissant surtout sur les accidents ; ils trouvent leur indication, associés au mercure dans tous les cas de syphilides malignes et phagédéniques à tendance torpide, quelle que soit la période de la maladie.

Le traitement mixte est particulièrement efficace dans les syphilides tuberculeuses sèches, l'iritis, la choroïdite, les syphilides ulcéro-croûteuses, les périostites, etc.

Notons cependant qu'il faut administrer les deux remèdes dans des préparations séparées qui réalisent un traitement très énergique.

Le sirop de biodure iodé ou sirop de Gibert est justement tombé en désuétude.

L'action congestionnante et hémorragipare de l'iodure en contre-indique l'emploi chez les malades

atteints de lésions laryngées, de tuberculose congestive, de néphrites aiguës ; d'autre part il existe une série d'accidents dus aux iodures, connus sous le nom générique d'iodisme et qui se rencontrent chez certains sujets possédant une idiosyncrasie à ce médicament.

On l'administre à la dose de 2 à 4 grammes par voie buccale en solution aqueuse édulcorée par un sirop quelconque tel que le sirop d'écorces d'oranges amères, ou sous forme de lavement.

Toutefois Lang (1) à recommandé la voie hypodermique dans les cas d'intolérance gastrique, la voie rectale étant souvent insuffisante ou nécessitant des doses progressives pouvant aller jusqu'à 40, 50 et 70 grammes ;

L'iodure de sodium et l'iodure d'ammonium moins irritants ne possèdent pas l'action antisypilitique de l'iodure de potassium.

Injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané ou ingérée sous formes de capsules, *l'huile iodée*, de toxicité nulle, semble jouir d'une grande valeur thérapeutique.

Les arsénicaux. — En 1863 Béchamp découvrit l'ATOXYL ou anilartinate de soude. Ce fut le premier composé arsénical proposé pour traiter d'une façon systématique la syphilis. Préconisé par Salmon, Hal-

1. Voici la formule de Lang.

Iodure de potassium	} à 15 grammes
Eau distillée	
Chlorhydrate de cocaïne : 0 gr. 05 à 0 gr. 10.	

Chauffer légèrement le liquide au bain-marie avant l'injection. Faire 1 à 3 injections de 1 centimètre cube chaque jour.

lopeau, de Beurmann, son emploi en est considérablement restreint par suite des accidents oculaires graves qu'il a provoqués. Son dérivé, l'ARTACÉTINE n'est guère plus employé.

Introduite dans la thérapeutique par Balzer et Mouneyrat, L'HECTINE (benzo-sulfone-para-amino-phényl arsinate de soude) a donné dans le traitement de la syphilis les meilleurs résultats.

Se localisant de préférence dans la peau ou dans les muscles, elle possède une action remarquablement rapide sur le chancre induré, sur les éruptions cutanées et muqueuses, sur la céphalée de la période secondaire, sur les diverses lésions tertiaires.

Son heureuse action sur l'état général le fait préconiser dans *le traitement des syphilitiques tuberculeux*. Une contre-indication formelle de l'hectine est l'altération, pour quelle que cause que ce soit, des nerfs optique et acoustique.

L'hectine ingérée sous forme de gouttes ou de pilules, ou injectée dans le tissu cellulaire sous-cutané à la dose de 0 gr. 20 tous les deux jours, est très bien tolérée.

Comme doses fortes on peut injecter 0 gr. 20 par jour ou 0 gr. 40, 3 fois par semaine jusqu'à concurrence de 2 et même 3 grammes par cure.

Ces injections provoquent une douleur fugace mais jamais de réaction inflammatoire vive.

Les syphilides papuleuses, miliaires, psoriasiformes et ulcéro-crustacées résistant longtemps à cette médication, il y a lieu d'instituer dans ces cas la méthode arsénico-mercurielle :

1° Soit en faisant alterner tous les deux jours, les

injections d'hectine avec les injections d'un sel mercuriel soluble, le benzoate, par exemple ;

2° Soit en injectant l'hectine tous les deux jours et en faisant une injection de 0 gr. 05 d'huile grise par semaine ;

3° Soit en employant l'hectargyre (1).

HECTARGYRE. — *Combinaison de l'hectine avec l'oxycyanure de mercure*, l'hectargyre est indiqué dans les syphilis malignes précoces ou caractérisées par des éruptions cutanées rebelles.

L'hectargyre s'administre aux mêmes doses que l'hectine mais réclame des soins minutieux de la bouche et l'abstention complète du tabac.

Après avoir fait remarquer que BROcq a obtenu *de très intéressants résultats* en ajoutant à l'action du mercure celle du cacodylate de soude, nous passerons à l'étude des produits du groupe de l'arsenobenzol dont le premier fut livré à la pratique clinique au milieu de l'année 1910.

Le premier médicament arsenical présenté par Ehrlich était le 606, chlorhydrate de dioxydiamido-arsénobenzol ou *Salvarsan*, soluble dans l'eau en solution acide, il pouvait s'administrer :

1° Par voie intra-veineuse : en solution aqueuse alcalinisée par la soude, en solution dans l'eau pure (Duhot).

2° En injection rectale (alcaline) (2).

1. J. Castaigne et F. Trémolières : La syphilis.

2. Del Portillo (de Madrid) recommande au praticien peu exercé l'injection rectale. Les précautions suivantes seront prises :

1° L'injection sera faite huit à neuf heures après le moment où le malade a l'habitude d'aller à la selle.

3° En injection locale, intra-musculaire ; en solution aqueuse, alcaline ou acide ; en suspension huileuse (1).

Presque généralement abandonné en France, il avait les grands inconvénients de nécessiter, surtout pour les injections intra-veineuses, alcalines, les seules pratiques, une préparation longue, un outillage compliqué et surtout de présenter une série de dangers grands et petits pouvant aller de la congestion passagère à la crise nitritoïde trop souvent terminée par la mort.

914. — Le 914 *néo-salvarsan* combinaison de l'arséno-benzol avec le formaldchyle sulfoxilate de soude, présente sur le précédent une série d'avantages qui ont permis d'en rendre l'application beaucoup plus pratique. Moins toxique, plus rapidement

2° Il faut éviter de donner le lavement pendant la digestion.

3° Avant l'injection médicamenteuse on donnera une irrigation rectale froide qui devra être complètement expulsée.

4° Dix minutes avant l'injection on fera au malade une injection hypodermique de 1 centigramme de chlorhydrate de morphine.

5° Le malade sera mis en position gynécologique, et le médicament introduit lentement à l'aide d'une sonde de Nélaton n° 14 pénétrant à 6 centimètres environ et reliée à un bock placé à une faible hauteur.

6° Le malade restera au lit toute la journée.

Les phénomènes réactionnels, moins accusés qu'après l'injection intra-veineuse, se produisent environ trois heures après l'injection intra-rectale.

Pour 0 gr. 30 de Salversan, employer 75 grammes de sérum artificiel.

Pour 0 gr. 40 de Salversan, employer 100 grammes de sérum artificiel.

1. Les injections sous-cutanées sont abandonnées de tous, sauf de Troisfontaines (de Liège).

éliminé, plus actif que le 606, il est aussi d'une préparation bien plus simple et plus rapide.

Il suffit de dissoudre la poudre jaune très soluble dans de l'eau fraîchement distillée et stérilisée, froide, sans ajouter de lessive de soude et sans agiter.

On l'emploie surtout en injections intra-veineuses en solution titrée à 0,10 pour 15 grammes d'eau distillée. On peut pratiquer avec le néo-salvarsan des injections intra-musculaires en solution à 1 pour 22 d'eau.

Ravaut et Duhot ont préconisé les injections intra-veineuses en solutions concentrées. La quantité d'eau peut être réduite à 10 et même 8, même pour des doses de 0 gr. 90 de médicament.

Il possède les mêmes applications, mais s'emploie à une dose une fois $1/2$ plus forte que le 606.

GALYL. — En France, Mouneyrat a présenté avec le *Galyt* (1116) un produit aussi actif que le 914, soluble dans le sérum carbonaté à 12 grammes $\%$, et doué d'une grande stabilité, ce qui est un progrès sur les deux autres, qui au contact de l'air se décomposent très rapidement en produits toxiques ; il est aussi moins congestionnant.

LUARGOL. — Enfin tout récemment Danysz de l'Institut Pasteur, a préconisé sous le nom de *Luargol* ou 102 un produit analogue au précédent, mais stabilisé par l'adjonction d'une molécule d'argent et d'une molécule d'antimoine.

Ce nouveau médicament, encore trop récent pour que l'on puisse porter sur lui un jugement définitif, ne paraît cependant pas avoir répondu à tout ce que

l'on en attendait (1); s'il agit à des doses beaucoup moins fortes que les précédents, il a contre lui sa lenteur d'élimination, son action perturbatrice sur le fonctionnement rénal, et, fait digne d'attention, la rétention uréique qu'il provoque à la longue dans le sang (Hudelo et Montlaur).

Indications. — Ici, il nous faut tout d'abord ouvrir une parenthèse. Les adversaires des arsenicaux, dans leurs plaidoyers contre eux, font toujours grand état des déceptions rencontrées par les premiers expérimentateurs. Il faut se rappeler en effet qu'Ehrlich, en bon allemand qu'il était, se hâta de proclamer, dès les premiers succès de sa méthode, qu'il avait enfin trouvé la *thérapia stérilisans magna*. Il en fallut bientôt rabattre, devant le démenti catégorique opposé par les cas innombrables de récidives non seulement après une ou deux doses massives, mais après 4, 8, 10 injections.

D'autre part, on ne manque pas de rapporter les observations d'accidents et de morts survenus au cours de ce traitement. Ces accidents et ces morts sont indéniables, mais il est un fait sur lequel il faut insister, c'est qu'à mesure que se généralise l'usage des arsenicaux, le nombre de ces mésaventures diminue, cette contradiction apparente s'explique tout simplement, si l'on réfléchit qu'à la vulgarisation du produit coïncide tout naturellement une mise au point de son application.

Il a fallu cependant renoncer aux prétentions exorbitantes de l'école allemande, faire machine en ar-

1. Cependant Carle dit l'avoir employé avec beaucoup de succès dans son service de vénéréologie.

rière, et l'impossibilité de la stérilisation brusque bien démontrée, réduire l'idéal à une stérilisation simplement rapide, d'où inutilité d'une action brutale et retour aux principes directeurs du traitement mercuriel, c'est-à-dire à la chronicité ou tout au moins, que l'on nous pardonne cette expression, au traitement subaigu, très actif encore, mais cependant plus lent avec des doses moins fortes et des intervalles moins rapprochés que primitivement.

Que l'on ne vienne donc plus objecter des arguments actuellement périmés, ni prétendre réfréner des prétentions que nul ne songe plus à avoir.

Personne, nous le répétons, ne rêve à stériliser de façon rapide et radicale la syphilis par les arsenicaux ni à assurer le malade contre toute chance de récurrence ; quant au danger, s'il existe encore, il est extrêmement réduit et *beaucoup plus souvent imputable à une faute de clinique dans l'estimation des contre-indications ou de technique dans la posologie ou l'administration, qu'au médicament lui-même.*

Si l'on répond que dans ces conditions les arsenicaux n'ont aucun avantage réel sur le mercure, nous dirons que *les premiers ont au moins la grande qualité d'être des agents prophylactiques (1) de premier*

1. Dans un travail sur les prostituées de Nice le Dr Camous note, depuis l'emploi de l'arsenobenzol, une diminution sensible du nombre de syphilitiques, en cette ville. Rien d'étonnant à cela. En effet, personne ne peut contester que le salvarsan soit le plus extraordinaire « banchisseur » de syphilitiques que nous ayions à notre disposition. Grâce à son utilisation, les lésions causées par la maladie disparaissent avec une rapidité et à un degré inconnus jusqu'à lui. Il en résulte que, ces lésions étant, dans l'immense majorité,

ordre puisqu'ils permettent d'obtenir souvent à la première injection la disparition de tous les accidents extérieurs contagieux et affichants. Enfin nous verrons plus loin qu'au point de vue individuel l'action des arsenicaux sur l'infection profonde et sur l'état sérologique qui trahit l'activité plus ou moins grande de cette infection est indéniablement plus rapide que celle de leurs rivaux.

CONTRE-INDICATIONS. — Il va sans dire que pour pouvoir parler avec cette assurance, il faut s'adresser à des malades chez qui l'examen le plus minutieux n'a décelé aucune tare capable de provoquer l'un quelconque des accidents tant reprochés aux arsenicaux.

Les cachectiques avancés, les albuminuriques et diabétiques chroniques, les artério-scléreux, les individus à tendances hémorragique, les cardiaques à lésions mal compensées, les nerveux trop atteints, les paralytiques généraux, bref, tous ceux dont l'organisme présente un point trop vulnérable sur lequel la toxicité du médicament pourra agir pour en aggraver la faiblesse et par cette brèche atteindre l'organisme entier, chez tous ceux-là, le traitement ne pourra amener que des désastres.

sinon dans la totalité des cas, les responsables de la contagion inter-humaine, leur effacement doit aboutir, logiquement, à une atténuation telle des ravages du fléau, que quelques auteurs, pris parmi les plus compétents, ont pu considérer la disparition de la syphilis comme prochaine et penser que, dans un nombre d'années, relativement court, elle deviendrait une rareté pathologique au même titre que la lèpre, par exemple.

MODE D'ADMINISTRATION. — Le plus pratique incontestablement et le plus sûr est la voie intra-veineuse. Il vaut mieux, si l'on n'a pas l'habitude de cette petite opération qu'est la ponction veineuse, renoncer aux arsenicaux plutôt que d'imposer aux malades le supplice des infections intra-musculaires qui laissent trop souvent après elles des indurations ou des suppurations interminables.

Eu égard à l'importance capitale de la ponction et de l'injection intra-veineuse pour le diagnostic et le traitement de la syphilis, il nous semble indiqué d'en rappeler ici la technique. Nous ne saurions mieux faire que d'emprunter la description de la première à l'excellent article de notre ami René DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (1); peu de choses nous resteront à ajouter pour ce qui concerne l'injection :

« Le sang est pris dans la veine, au niveau du pli du coude.

« Le malade est rapproché au bord du lit sur lequel son bras repose commodément. Nous pensons qu'il est préférable, dans tous les cas, de faire coucher le malade pour faire une prise de sang. On procède de la façon suivante.

« a) Le membre supérieur étant mis à nu on désinfecte à la teinture d'iode toute la région du pli du coude. La couche de teinture d'iode ne doit pas être trop épaisse car sa couleur foncée gênerait pour repérer les veines.

« b) La compression peut être faite très simplement

1. Procédés d'hémoculture par M. Dujarric de la Rivière chef d'un laboratoire de bactériologie d'armée. *Paris médical*, 1915.

par un aide, qui avec la main serre le bras du malade. On peut utiliser aussi dans ce but un petit tuyau de caoutchouc que l'on maintient serré à l'aide d'une pince de Péan. Ces procédés sont préférables à l'emploi d'une bande.

« c) S'assurer que la région du pli du coude est bien tendue. Souvent, en effet, les malades plient un peu l'avant-bras sur le bras et il devient plus difficile de saisir les veines.

« d) Il n'est pas de règle anatomique fixe pour le choix de la veine, on prend celle qui est la plus turgescence. Ce ne sont pas les veines les plus visibles qui sont les meilleures ; il faut se méfier des petites veines qui, très bleutées, paraissent faciles à saisir, mais qui sont en réalité très mobiles et fuient sous l'aiguille.

« Le point de ponction ayant été repéré, pousser l'aiguille d'un coup sec, la pointe dirigée vers la racine du membre et parallèlement à la veine. La peau traversée, on sent facilement le moment où la veine est perforée et où l'aiguille est libre dans le vaisseau. Du reste, on est aussitôt averti car le sang arrive dans la seringue. Si le sang ne coule pas aussitôt et franchement, c'est qu'on n'est pas dans la veine ou que l'aiguille est bouchée.

« e) Aspirer très lentement en tournant de temps en temps le piston, de façon à avoir une masse de sang bien homogène.

« f) La prise terminée et l'aiguille sortie de la veine, il faut éviter de laisser tomber du sang sur le plancher ou sur le lit du malade. En inclinant un peu la seringue on évite cet inconvénient. Lorsqu'on verse

le contenu de la seringue dans le tube..., il faut que la seringue soit tenue bien perpendiculairement... et que l'aiguille soit bien au milieu de l'ouverture du tube, de façon à ne pas souiller de sang les parois de celui-ci. Avec un peu d'habitude, on doit arriver à ponctionner la veine et à verser le sang dans le tube sans répandre une goutte de sang sur le sol. »

Pour l'injection, on remplace le temps *e* par un temps inverse : dès qu'un petit filet de sang est venu dans la seringue se mélanger au liquide à injecter on pousse lentement le piston ; quand on est bien dans la veine, cette opération se réalise sans difficulté. Lorsque la totalité du liquide est injectée, il est bon de retirer un peu de sang puis de le réinjecter, ce qui lave l'aiguille et met à l'abri de l'inconvénient qui consiste à abandonner des traces du produit dans les tissus parcourus par l'aiguille lorsqu'on la retire brusquement.

Un léger attouchement à la teinture d'iode suffit à l'asepsie de la petite plaie. La crainte des bulles d'air est illusoire.

Doses. — Ne parlons que pour souvenir de la fameuse *thérapie-stérilisans magna* que l'on prétendait obtenir avec des quantités variant de 0 gr. 80 à 1 gr. 10, dose que bien peu de sujets étaient capables de supporter surtout d'emblée.

Deux autres méthodes sont actuellement pratiquées :

1° Celle des doses faibles (0 gr. 15 à 0 gr. 30) à des intervalles rapprochés tous les quatre jours par exemple.

2° Celle des doses d'abord faibles, 0 gr. 15 à 0 gr. 20,

puis progressivement croissantes, de 0 gr. 15 en 0 gr. 15 par exemple, jusqu'à 0 gr. 75 à intervalle de huit jours.

Il va sans dire qu'il n'y a pas de règle absolue et que chaque cas comporte son indication spéciale ; cependant nous verrons dans l'exposé de quelques cas particuliers que la dernière méthode est celle qui présente le plus d'applications, tout en restant elle-même passible de quelques modifications ; lorsque par exemple une dose a été mal tolérée, que l'injection a été suivie de rougeur de la face, de sensation d'angoisse, de fièvre, de céphalée, de vomissements, d'abattement, ou qu'elle a provoqué au cours des jours suivants une éruption prurigineuse, il peut y avoir lieu de diminuer la dose ou de la maintenir au même taux.

Quelles sont les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsenobenzol ?

Danysz a recherché les causes de ces troubles qu'il trouve identiques à ceux des crises anaphylactiques et dus d'abord à la vasodilatation, ensuite aux précipités formés par les produits mono ou disodiques du groupe de l'arsenobenzol en présence du chlorure de sodium, des oxalates, carbonates, sulfates et surtout des phosphates alcalins et magnésiens et arrêtés temporairement dans les capillaires (1).

Dans certains cas l'action est purement catalytique, dans d'autres il y a de véritables combinaisons.

Les différences de symptômes observés peuvent être expliquées par les différences de localisation qui

1. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. 163, p. 246, séance du 4 septembre 1916.

doivent être elles-mêmes déterminées par les différences de la richesse du sang en certains sels (temporaire ou constante) dans la muqueuse intestinale, la peau, le rein, le cerveau, le poumon.

La rapidité de l'apparition de ces crises et le degré de leur gravité dépendent de la dose du produit injecté et de sa concentration (1). Une alcalinisation suffisante permet d'éviter l'apparition de ces crises chez les individus dont la composition moyenne du sang est normale.

On peut retarder la formation des précipité et par cela même diminuer la gravité des crises :

1° En prolongeant la durée des injections et en les faisant en solutions très diluées ;

2° En préparant les dilutions dans des solutions isotoniques de sucre ou de glycérine qui retardent la formation des précipités dans la plupart des cas ;

3° En injectant en même temps des anesthésiques ou des vaso-constricteurs.

Les composés neutres des produits du groupe de l'arsénobenzol (néo ou novo) ne précipitent qu'en présence de certains phosphates. La formation de ce précipité, non ou peu nocif, qui se manifeste par des troubles légers, est une condition essentielle de leur efficacité thérapeutique. Sensiblement différents des troubles dont il a été parlé plus haut et que Danysz qualifie *de troubles du premier degré*, ces troubles apparaissent de 1 à 6 heures après l'injection.

1. En augmentant la dose on augmente le volume du précipité. En augmentant la concentration on accélère la formation du précipité, et on augmente la densité et le volume des grumeaux.

Les néo ou novo-arsenobenzols ne provoquent donc de crises rapides que dans des conditions exceptionnelles, mais leur emploi peut donner lieu à des *accidents tardifs graves* différant des troubles du premier degré par le facteur « temps », la durée de la crise et la gravité des lésions.

Aussi Milian insiste-t-il avec juste raison sur la nécessité de prendre la température rectale trois fois par jour pendant les cinq jours qui suivent l'injection. Il ne doit pas y avoir d'autre réaction thermique que celle des vingt-quatre premières heures ; les réactions ultérieures indiquent déjà l'intolérance, celle-ci étant proportionnelle à l'importance de la réaction thermique.

Existe-t-il un moyen d'éviter ou de prévenir les causes d'intolérance aux arsenobenzènes ?

Nous avons vu plus haut les moyens de retarder la formation des précipités et par cela même de diminuer la gravité des crises.

Deux autres pratiques sont également à retenir, celle proposée par Milian à titre prophylactique des accidents possibles, qui consiste à administrer aussitôt avant ou après l'injection XX ou XXX gouttes d'adrénaline dans un peu d'eau ou 1 milligramme en injection sous-cutanée ; celle aussi de l'examen systématique des urines avant chaque injection, la présence d'albumine étant l'avertissement d'un fléchissement du rein dans ses qualités d'émunctoire.

La disparition des manifestations pathologiques nous indique que les précipités formés se redissolvent assez rapidement grâce à l'existence ou à la formation dans le sang de certaines bases, dérivées

des acides aminés qui ont la propriété de dissoudre les composés d'arsenobenzènes insolubles dans l'eau ou les liquides neutres (1).

L'intolérance plus ou moins grande que les malades ont pu manifester à la première injection s'atténue graduellement, même si les doses sont progressivement croissantes quand on fait subir aux malades une série d'injections à trois ou quatre jours d'intervalles (2).

Les choses se passent donc comme si la quantité des produits précipitants contenus dans le plasma diminuait à chaque injection.

Dans ces cas, les causes de l'intolérance sont humorales, elles préexistent et chaque injection est vaccinnante ou prophylactique pour l'injection suivante.

Pour d'autres individus, l'intolérance ne diminue pas mais au contraire augmente ; à la deuxième injection les troubles peuvent persister de deux à cinq jours.

Pour les troubles du premier degré comme pour les accidents tardifs, la nature des réactions et des réactifs est la même ; les différences sont purement quantitatives.

Pour les accidents tardifs les choses se passent comme si la quantité des produits précipitants contenus dans le plasma augmentait à chaque injection.

1. Danysz, Les causes de l'intolérance aux arsenobenzènes (*Comptes rendus de l'A. des Sciences* du 6 novembre 1916).

2. Chez certains sujets les injections répétées d'arsenobenzol se montrent de moins en moins efficaces.

Ravaut et Weissenbach ont attribué ce fait à des phénomènes d'arsenorésistance. Il faut dans ce cas recourir au traitement mercuriel.

Dans le premier cas les injections successives conduisent à une immunité de plus en plus grande ; elles sont au contraire anaphylactisantes dans le deuxième cas.

Il est donc possible de diminuer l'intolérance pré-existantes des malades aux arsenobenzols par des injections préventives de petites doses des mêmes produits.

Il est également possible de diagnostiquer les cas d'intolérance tardive en injectant au malade deux petites doses de médicament à trois ou quatre jours d'intervalle. Dans ce cas si la deuxième injection est mieux tolérée que la première on peut sans crainte continuer le traitement ; si au contraire la deuxième injection était moins bien tolérée que la première, il serait prudent d'interrompre le traitement ou d'essayer de vacciner le malade par de toutes petites doses de 0,01 à 0,02.

En dehors de ces deux séries de troubles imputables aux arsenobenzols il existe des accidents qui frappent d'une façon toute spéciale le système nerveux et qui ont contribué à mettre en doute l'innocuité du Salvarsan. Quelques semaines après l'injection de ce médicament peuvent apparaître des paralysies de nerfs, en particulier des paralysies des nerfs craniens et surtout des nerfs oculo-moteur, du nerf optique et du nerf auditif.

Ehrlich les considère comme des NEURO-RÉCIDIVES, des accidents de nature syphilitique dont l'éclosion n'a pas pu être empêchée par le médicament spécifique.

Ravaut et Caïn les expliquent par les faibles con-

nexions vasculaires des nerfs craniens dont certains sont isolés dans un étroit canal osseux : Des spirochètes peuvent y rester virulents à l'abri de l'action médicamenteuse. Ces accidents constituent des MÉNINGO-RÉCIDIVES ainsi qu'en témoigne l'examen du liquide céphalo-rachidien.

D'autres supposent que le 606 exerce sur les nerfs craniens une action toxique légère qui favorise la localisation du virus syphilitique ou que ces nerfs sont altérés par des endo-toxines mises en liberté sous l'action du Salvarsan. Ces accidents nerveux seraient dus à un véritable NEUROTROPISME de l'arsenobenzol.

Ces accidents sont presque toujours favorisés par des lésions anciennes, syphilitiques ou non, créant des foyers de moindre résistance facilement lésés qui constituent des points d'appel pour des localisations syphilitiques (Trémolières).

Les diverses méthodes de traitements ainsi décrites nous allons succinctement passer en revue leurs applications aux diverses périodes de la maladie.

Traitement du chancre. — « Il faut frapper fort dans les premiers mois de la syphilis ». Cet adage de Fournier a conservé toute sa valeur et semble une exhortation avant la lettre à recourir aux nouvelles méthodes qui sont incontestablement les plus propres à donner l'espoir d'une extinction rapide et totale de l'infection à cette époque où elle n'a pas encore eu le temps de se généraliser. Cependant dans une éventualité aussi urgente il y a intérêt à ne négliger aucun moyen d'intensifier l'assaut aussi est-il

indiqué de pratiquer un traitement ainsi ordonné :

1^{er} jour : 0 gr. 30 de 914 ou 0 gr. 15 de Galyl ;

2^e, 3^e, 4^e, 5^e jour : 0 gr. 01 de cyanure de mercure ;

6^e jour : 0 gr. 45 de 914 ou 0 gr. 20 de Galyl.

7^e, 8^e, 9^e, 10^e jour : 0 gr. 01 de cyanure et ainsi de suite jusqu'à concurrence de 3 à 4 grammes de 914, ou 2 à 3 grammes de Galyl et de 0 gr. 20 de cyanure en deux séries de dix piqûres, une au début, une à la fin de l'assaut. Il y a lieu d'espérer obtenir ainsi une très rapide cicatrisation du chancre et d'empêcher toute apparition d'accidents ultérieurs. Nous verrons au cours du chapitre suivant ce que l'on peut attendre au point de vue sérologique d'un pareil traitement et quelle doit être la conduite ultérieure.

Période secondaire. — Devant toute manifestation de syphilis secondaire, la même indication se pose : traiter le malade avec toute la rigueur possible. Cependant l'assaut décrit précédemment ne sera généralement pas tenté, car l'infection étant dès lors généralisée, l'urgence n'est plus la même. On pourra donc s'arrêter à l'une ou l'autre des deux méthodes, la mercurielle ou l'arsenicale. Nos préférences personnelles vont cependant, sauf contre-indication formelle, à la seconde ; en tout cas les injections intra-fessières nous ont presque toujours paru d'une efficacité insuffisante.

Période tertiaire. — La période tertiaire — ou pour mieux dire les accidents tertiaires, car il n'y a pas à proprement parler d'époques dans la syphilis puisqu'il est très fréquent d'observer les accidents à type nettement secondaires (roséole de retour) très longtemps après le chancre, de même que réciproque-

ment les accidents à forme tertiaire peuvent être très précoces. Les accidents tertiaires sont certes parmi les plus graves de la syphilis et l'on peut dire d'une façon absolue qu'ici il vaut mieux prévenir qu'avoir à guérir.

Toutefois, les lésions cutanées, muqueuses finissent généralement par céder aux traitements ordinaires. Parmi les arsenicaux, suivant Hudelo et Montlaur, LE LUARGOL semblerait avoir une action particulièrement énergique sur le tertiarisme. Si l'on veut s'en tenir aux préparations mercurielles, on se trouvera très bien de leur adjoindre l'iodure de potassium à des doses croissant de 1 à 4 grammes par jour.

Sans conteste, de toutes les conséquences lointaines de la syphilis les accidents nerveux tertiaires ou parasymphilitiques sont les plus redoutables, tant par les troubles qu'ils provoquent que par la difficulté de leur traitement et la résistance qu'ils opposent à la thérapeutique curative la plus énergique et la mieux conduite.

Cependant, parmi eux, il est encore possible d'établir une sorte de hiérarchie dans la gravité, et si le tabes peut être considéré comme curable ou au moins très améliorable dans ses manifestations les plus douloureuses, la paralysie générale semble bien encore d'une désespérante incurabilité si même le moindre essai curatif ne constitue pas un danger plus grave que l'inaction.

Nous n'avons considéré jusqu'ici que le traitement général des divers aspects morbides que présente la syphilis au cours de son évolution, chaque période

prise en quelque sorte isolément, sans nous inquiéter ni du passé ni de l'avenir des malades.

Il nous faudra, maintenant que nous sommes en possession des deux éléments de lutte contre la vérole, les conjoindre et matérialiser en des exemples types l'idée que nous nous faisons de leur emploi légitime.

CHAPITRE III

Variations de la réaction de Wassermann sous l'influence du traitement

Quelle que soit l'explication que l'on donne du mécanisme intime de la réaction de Wassermann, il est un fait constant, pratique et d'un grand intérêt clinique, c'est, plus ou moins régulière, rapide ou durable, ne présentant qu'infinitement peu d'exceptions, la variation de la réaction sous l'influence du traitement et sa tendance à la négativité.

Quel que soit aussi le mode d'action des médicaments antisyphilitiques ; qu'ils agissent en détruisant l'agent producteur d'anticorps ou en modifiant à leur tour la constitution chimique du sérum, il n'en reste pas moins que l'atténuation, puis la disparition de la réaction qu'ils provoquent coïncident et correspondent en général très étroitement avec une atténuation et parfois peut-être, une disparition de l'infection.

Nous arrivons donc, ici encore, à la conclusion à laquelle nous nous arrêtons à la fin de notre premier chapitre : si, théoriquement, il est difficile, sinon impossible, de fournir une explication satisfaisante de l'action des antisyphilitiques sur la réaction, du

moins est-il permis d'affirmer que celle-ci peut être considérée comme la pierre de touche du traitement aussi bien que du diagnostic.

De même qu'elle a élargi son domaine, la pratique de la réaction de Wassermann a donné naissance à une conception nouvelle de la syphilis : à côté de la maladie cutanée et viscérale on a été amené à considérer une maladie sérologique, souvent beaucoup plus longue et plus tenace, et, tout comme on avait décrit des syphilis cliniquement bénignes ou malignes on en est venu à admettre parallèlement des syphilis sérologiques d'allures bénignes ou malignes.

Il ne faudrait pas croire en effet, que tous les sérums syphilitiques sont également disposés à céder leurs anticorps sous l'influence des divers médicaments ; certains, le cas est malheureusement trop rare, parviennent à vaincre d'eux-mêmes l'infection et l'on voit des malades ayant eu de façon indéniable un chancre et même des plaques présenter sans traitement, ou après un traitement dérisoire, cinq, huit, dix ans après, un Wasserman négatif et ne plus jamais faire aucun accident syphilitique ou parasyphilitique ; d'autres, à l'opposé, assez rares aussi fort heureusement, *exigent 5, 8, 10 grammes de 914 pour abandonner le H₀, 10 grammes pour atteindre le H₈ et s'y maintenir de façon durable.*

Nous verrons qu'entre ces deux extrêmes, il y a place pour une moyenne de cas comprenant les plus fréquentes et banales infections qui parviennent, suivant l'âge et la modalité de la maladie, à la stabilité dans le négatif après un nombre de séries assez restreint et un plus ou moins grand nombre d'oscilla-

tions, de durée variable, mais relativement courtes.

Ici encore, il y a lieu de faire une distinction et un classement parmi les diverses méthodes employées et d'étudier tour à tour l'action de chaque antisypilitique respectivement. La même différence se retrouve strictement parallèle à l'influence sur les lésions; si le mercure agit moins vite que l'arsenic sur celles-ci, son emprise sur le Wassermann est aussi moins rapide, la descente vers la négativité est moins brusque mais peut être, toutes proportions gardées, plus durable.

Nous allons examiner en détail les modalités diverses de cette action.

ACTION DU MERCURE. — Elle est constante, mais sujette évidemment dans sa rapidité aux variations signalées plus haut.

Il semble qu'il y ait un rapport entre la ténacité du Wassermann positif et l'âge de la syphilis; si dans la syphilis primaire la réaction cède assez facilement, elle est plus rebelle à la période secondaire, plus encore à l'époque tertiaire.

Vraie pour la rapidité; cette remarque l'est encore pour la durée; de même que les rechutes cutanées ou viscérales sont plus difficiles à éviter lorsque le traitement est entrepris après le traitement de la roséole, de même, une négativité durable est beaucoup plus lente à s'établir quand le malade n'a pas été pris au début du chancre; ceci d'ailleurs est général et s'applique tout aussi bien aux arsenicaux qu'aux mercuriaux.

Les tableaux suivants empruntés ou inspirés de Purekhauer, Bayet et Leredde éclaireront mieux que

toute explication la vérité de ces règles en ce qui concerne le mercure.

Etat de la syphilis	Nombre de cures	Etat de la réaction	
		positive	négative
Syphilis secondaire	1	41	3
— tertiaire	1	9	3
— latente précoce	1	26	35
— — tardive	1	19	19
— — —	6	3	33
— — —	7	6	25
— — —	8	3	30

Pour Purekhauer, une cure mercurielle comprend au moins 10 injections de 1 cmc. de calomel à 10 %, 15 de salicylate de mercure à 10 %, 6 d'huile grise à 40 %, 30 à 40 cmc. d'une solution de sublimé à 3 %, 30 à 40 frictions d'onguent napolitain de 4 à 5 grammes chacune.

De cette statistique évidemment incomplète il résulte cependant qu'une cure mercurielle, pourtant très intensive et nécessairement échelonnée sur un temps assez long a peu d'action sur le Wassermann en pleine période secondaire et, qu'à part la période primaire qui n'est pas mentionnée ici, c'est la syphilis secondaire latente, par conséquent en somme la syphilis cliniquement bénigne qui cède le plus facilement ; plus on attend, même en l'absence de tout accident objectif appréciable, plus il est difficile d'obtenir la négativité ; cependant 93 % environ des cas de syphilis latente tardive, cèdent à 6 ou 8 cures ainsi comprises.

Le tableau de Bayet, moins instructif en ce qu'il

n'indique pas la période, corrobore cependant dans ses grandes lignes le précédent.

			Positive	Atténuée	Négative
			—	—	—
Séroréaction après 1 ^{re}	cure		7	0	0
—	2 ^e	—	6	3	0
—	3 ^e	—	7	6	0
—	4 ^e	—	3	5	3
—	5 ^e	—	1	2	4
—	6 ^e	—	1	1	6
—	7 ^e	—	1	2	1
—	8 ^e	—	1	2	0
—	9 ^e	—	1	1	0
—	10 ^e	—	1	0	0

Une cure représente 15 injections de salicylate de mercure à 0 gr. 10 avec repos de trois mois entre chaque série. Le Wassermann s'atténue dès la seconde cure, se négative dès la troisième sauf environ dans 3 % des cas où 10 séries sont impuissantes encore sur la réaction.

Enfin voici l'essentiel d'une statistique de Leredde portant sur un total de 80 malades.

	Séroréactions	
	positives	négatives
Malades soignés régulièrement		
par l'huile grise : 4 ans . .	2	21
Malades soignés régulièrement		
par l'huile grise : 2 ans . .	6	
Malades soignés irrégulièrement		
sans ordre ni méthode. . .	21	5
Malades soignés sérieusement		
mais de façon trop irrégulière.	14	11

Le traitement par l'huile grise comprend 4 périodes de 6 injections hebdomadaires à 0 gr. 07 de mercure, les deux premières années, 3 ou 2 périodes les deux années suivantes.

En résumé l'action du mercure sur la réaction est certaine mais lente. Pour obtenir une atténuation, même dans les cas très favorables, six à neuf mois sont nécessaires ; le plus souvent il faut au moins deux ans, parfois quatre d'un traitement sévère, pour obtenir la négativité.

Cependant, les statistiques précédentes ne font pas mention du cyanure de mercure, à notre avis généralement plus actif sérologiquement que les autres dérivés hydrargyriques. Nous avons observé de nombreux cas où 0 gr. 20, 0 gr. 30 de cyanure négativaient totalement un Wassermann parti de Ho.

ACTION DES IODURES. — Comme il fallait s'y attendre, l'action de la médication iodopotassique assez peu étudiée et pour cause, puisque bien rares sont les syphilitiques uniquement traités par elle, est beaucoup moins durable et rapide.

ACTION DES ARSENICAUX. — Ainsi que nous l'avons fait prévoir, elle est, parmi toutes celles des anti-syphilitiques, de beaucoup, la plus rapide.

Parfois foudroyante même, pourrait-on dire, puisqu'on a pu obtenir la négativité en apparence parfaite avec la seule « thérapia sterilisans magna », mais il faut dire que cette stérilisation sérologique s'est montrée par la suite aussi illusoire que la stérilisation des accidents. Deux à six mois après l'administration de l'unique et monstrueuse dose, le Wasser-

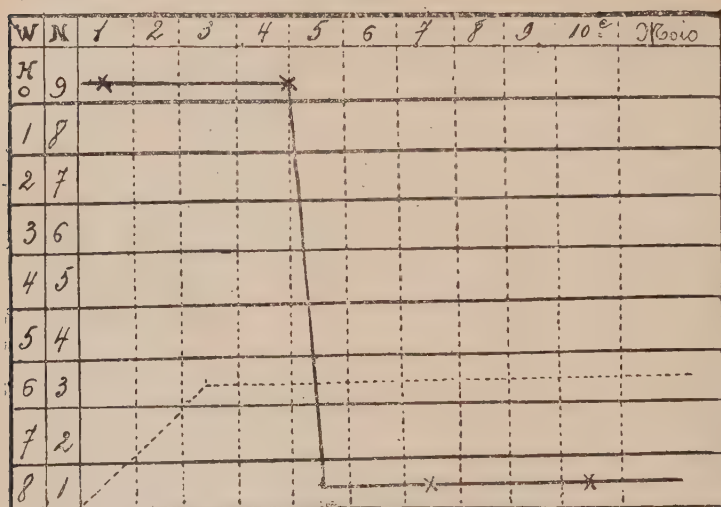
mann retournait à la positivité annonciatrice du retour des manifestations objectives. Car c'est *un fait sur lequel nous insisterons que ce caractère de cri d'alarme que prend chez les syphilitiques en cours de traitement ou au repos, le retour de la tendance à la positivité du Wassermann.*

Très rapide comparativement à celle du mercure, l'action des arsenicaux est suivant les cas plus ou moins durable. On voit couramment, lorsque l'on croit devoir accorder au Wassermann négatif la valeur d'une assurance absolue contre les retours offensifs de l'infection et que pour cette raison on cesse tout traitement dès l'obtention de la négativité, on voit couramment des malades pris à la période du chancre conserver deux et trois ans après une seule série de 4 grammes au plus de nov-arsenobenzol un Wassermann négatif, constaté de trois en trois, puis de six en six mois, et ne présenter durant cette longue période aucun accident objectif; parfois même, une dose égale suffit à négativer, pour une durée semblable, des malades parvenus, avant la cure, à la période secondaire floride.

En règle générale pourtant et, toute proportion de durée conservée, la même résistance s'observe pour l'arsenic comme pour le mercure : c'est la syphilis primaire qui cède le plus facilement et de la façon la plus durable, puis vient la syphilis secondaire puis la tertiaire.

Les schémas que nous proposons, établis suivant une moyenne prise d'après d'assez nombreux cas illustreront nettement, nous l'espérons, cette idée ; *ils montreront en même temps qu'une première négati-*

tivation ne met pas à l'abri d'une rechute ni même de plusieurs rechutes sérologiques.



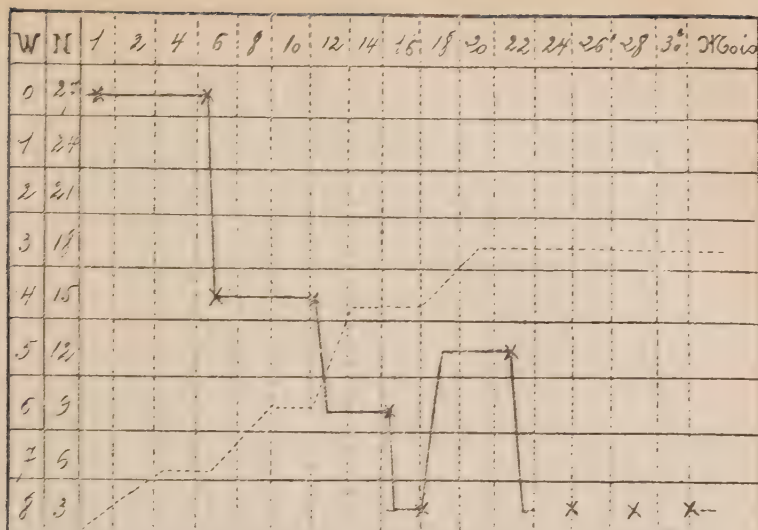
W = Wassermann (en plein). x = prise de sang.

N = Doses de Novar en grammes (en pointillé).

FIG. 1. — Traitement du chancre (15^e jour).

Le cas de la figure 1 est très fréquent ; sans discuter pour le moment s'il est légitime de se contenter d'un tel résultat et superflu de continuer, après lui, la médication, nous nous bornerons à constater qu'avec un Wassermann ainsi négativé les malades ont pu se maintenir pendant un très long temps et se maintiennent encore à l'heure où nous écrivons sans aucun accident secondaire. Par contre, les exemples ne sont pas rares où une seule série de 914 fut impuissante à empêcher cette éclosion.

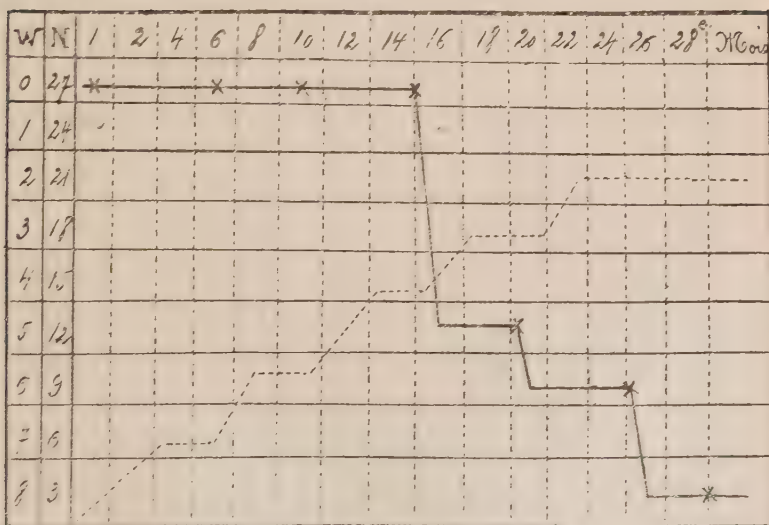
Il ne peut y avoir, nous le disons une fois pour toutes, de règle unique et les tentatives de systématisations et de chiffrages en ces matières sont dans leur principe entachées d'erreur. C'est folie de vouloir réduire la vie et tout ce qui y touche à des sché-



W = Wassermann (en plein). x = prise de sang.

N = Doses de Novar en grammes (en pointillé).

FIG. 2. — Traitement en période secondaire.



W = Wassermann (en plein). x = prise de sang.

N = Doses de Novar en grammes (en pointillé).

FIG. 3. — Traitement en période tertiaire.

mas même bien faits : l'arithmétique biologique est une chimère.

L'exemple 2, type extrêmement fréquent lui aussi, est celui d'une syphilis secondaire prise en pleine évolution et rapidement éteinte cliniquement, mais pour qui TROIS SÉRIES de 914 SONT NÉCESSAIRES avant d'obtenir le premier H8 et dont l'évolution sérologique est sujette à des rechutes, prodromes de rechutes cliniques qu'un traitement vigilant réussit à faire avorter.

Enfin, le schéma 3 est celui d'une syphilis *tertiaire latente* dans laquelle le seul symptôme était la positivité du Wassermann, lequel s'est montré *particulièrement tenace* et ne consentit à se tenir en apparence définitivement au négatif qu'après plusieurs retours offensifs, vigoureusement enrayés par des assauts arsenicaux appropriés.

Tels sont les trois grandes modalités de résistance du Wassermann à l'arsenic; sur ces trois types forcément un peu sommaires, peuvent se greffer une infinité de variantes présentant toutes, en dépit de notables divergences dans la durée et la stabilité, ce trait commun qui est de céder finalement aux attaques bien menées et patiemment répétées.

En résumé nous pouvons conclure de ce rapide exposé : les mêmes caractères distinctifs des deux protagonistes antisypilitiques se retrouvent dans leur action sur le Wassermann qui est plus lente et plus durable pour le mercure, plus rapide et d'un caractère peut-être moins définitif pour l'arsenic.

Il nous reste à tirer de ces constatations les renseignements qu'elles nous paraissent comporter quant à la conduite du traitement.

CHAPITRE IV

Conduite générale du traitement

L'idéal à atteindre

Nous venons de voir au cours du précédent chapitre le degré de résistance généralement opposé par le Wassermann aux différents assauts tentés contre l'infection syphilitique dont il a pour rôle de traduire l'état.

Nous avons essayé de formuler quelques règles qui, nous le répétons, ont un caractère tout à fait général et nullement absolu.

Tout ce que nous sommes en droit d'affirmer, c'est que, dans la grande majorité des cas, c'est ainsi que les choses se passent ; mais est-il légitime, devant l'évolution parallèle de l'activité des lésions et de la réaction, de voir là une relation de cause à effet ?

THÉORIQUEMENT, étant donné ce que nous savons de la valeur de la réaction, *nous pouvons répondre que oui*. PRATIQUEMENT, après ce que nous venons de voir plus haut sur l'étroite corrélation de l'extinction des accidents et de la tendance à la négativité qui suit, *nous pouvons dire oui encore*.

On peut même pousser plus loin et ajouter que si la négativité n'apparaît qu'un certain temps après la disparition des accidents et sous l'influence d'un traitement plus énergique, par contre, la *positivité* ou

la tendance à la positivité réapparaissent avant l'éclosion de nouveaux accidents, toujours assez tôt, si l'on a la chance de pratiquer la réaction au moment opportun, pour permettre de faire avorter les manifestations menaçantes.

C'est donc là, véritablement, un GUIDE QUE LE LABORATOIRE A SU METTRE AU SERVICE DU CLINICIEN : *du guide, la réaction à toutes les qualités : elle conduit, arrête, encourage, prévient*. Il y a donc lieu de lui accorder d'une façon générale toute confiance ; cependant un point reste à éclaircir, c'est la mesure dans laquelle on doit se confier à elle pour la conduite du traitement : doit-on s'y abandonner entièrement, lui laisser toute initiative dans la marche à suivre : traiter tant qu'elle reste positive, cesser toute médication dès qu'on obtient l'hémolyse totale ?

Faut-il au contraire conserver une certaine réserve, et, en l'absence de tout signe objectif, après l'obtention de la négativité, considérer que les seuls commémoratifs d'accidents en activité ou d'un Wassermann positif, suffisent à commander la poursuite d'un traitement plus ou moins atténué ?

La première solution paraît au premier abord plus logique et plus séduisante, elle cadre mieux avec le caractère un peu axiomatique que prennent la réaction et le traitement quand on veut les chiffrer et les mettre en formule. Cette simplicité plaît, car cela devient d'une facilité étonnante : Wassermann positif avec ou sans accident : traitement plus ou moins intensif jusqu'à ce qu'on ait Wassermann négatif et par conséquent plus d'accidents ni présents ni menaçants.

Malheureusement, il ne semble pas que la réaction soit une chose suffisamment sensible et infaillible pour qu'on puisse se fier à elle d'une façon aussi absolue. En admettant même qu'on veuille lui conserver toute sa rigueur et qu'on cherche à expliquer autrement que par ses défaillances les nombreux mécomptes qu'une aussi aveugle confiance en elle ne manque pas d'amener, il n'en reste pas moins que rien ne permet d'affirmer qu'il n'y a pas de degré dans le négatif ; *ce que la réaction est impuissante à noter, c'est la solidité plus ou moins grande de ce négatif* ; s'il est des malades chez qui le H 8 « tient » indéfiniment, il en est d'autres chez qui sa durée n'exède pas deux, quatre, huit mois. Il faut donc admettre que ces deux H 8 ne signifient pas exactement la même chose, qu'il y avait entre eux, dès le principe, une différence que la réaction est incapable de faire pressentir. Il y a là une zone qui reste inexplorable, de même qu'au delà des sept couleurs du prisme, il y a une zone que les moyens ordinaires ne nous permettent pas d'étudier. Ces réflexions sont d'ailleurs aussi bien applicables au deçà qu'au delà ; s'il y a des rayons infrarouges, il y a, pourrait-on dire, des sérums « infrapositifs » ; qu'on nous pardonne cette comparaison un peu osée, mais qui rend bien notre pensée, ces sérums provenant de malades en apparence cliniquement identiques à d'autres présenteront cependant une résistance exceptionnellement tenace au traitement.

Il y a donc là un point que seuls des moyens d'investigations plus délicats encore que la réaction de Wassermann permettront peut-être d'élucider mais

que celle-ci, dans son essence, est incapable d'éclaircir.

Plus sage nous semble donc la seconde méthode qui, tout en conservant au Wassermann un rôle important, laisse cependant planer un certain scepticisme prudent quant à sa signification d'avertisseur de la stérilisation.

Le traitement institué par Fournier, bien avant le Wassermann et les arsenicaux, s'il a pu, du fait de ces deux découvertes, subir certaines modifications de détail et perdre un peu de sa rigueur, garde encore, malgré tout, sa valeur. Inspiré par cette idée d'expérience qu'à une maladie chronique doit correspondre un traitement chronique, il a au moins le mérite d'assurer autant qu'il est possible le malade contre les retours fâcheux d'accidents légers ou graves et de le préserver d'une sécurité trompeuse.

Le malade n'a que trop de tendance à croire à la bénignité de la syphilis et s'il ne conserve plus après un court traitement que le lâche lien d'un contrôle espacé, il ne tardera pas à s'en libérer complètement. Quelle responsabilité alors pour le médecin qui le verrait revenir quelques mois ou quelques années après, avec des complications viscérales ou nerveuses qu'un traitement de prudence eût sans doute évitées.

Quoi qu'il en soit, nous exposerons tour à tour les deux méthodes, réservant notre opinion personnelle sur leur valeur respective.

A la vérité, la première méthode, nous l'avons déjà complètement énoncée, son programme se résumant en quelques mots. La simplicité même nous paraît un argument capable de faire naître une certaine méfiance. Dans une maladie aussi compliquée, aussi po-

lymorphe, aussi sujette aux brusques retours qu'aux longs sommeils, une solution si simple doit dès l'abord inspirer quelques réserves. Les nombreuses exceptions que présentent les règles sur lesquelles on la fait reposer suffisent d'ailleurs à commander la prudence dans son adoption.

Prenons par exemple le malade de notre schéma 1 ; bien qu'encore à la période secondaire, son Wassermann est déjà très positif ; admettons pour en expliquer la raison qu'il soit déjà en lisière, en imminence de roséole, cependant au cours du premier assaut arsenical son chancre se cicatrise puis son Wassermann se négative. Est-il pour cela guéri ?

Oui, si l'on en croit notre première méthode, car, un second Wassermann pratiqué trois mois après, reste négatif ; mais, abandonnons notre schéma et supposons que le troisième Wassermann se montre positif, H 4 ou H 2 par exemple ; aussitôt on intervient à temps le plus souvent, trop tard quelquefois et les plaques muqueuses apparaissent, ou bien encore, cas, hélas, trop fréquent, le malade satisfait de deux prises de sang négatives se lasse, puisqu'elles lui attirent toutes deux la même réponse à sa demande de traitement inspirée par la croyance à laquelle l'heureuse propagande de Fournier et de ses élèves n'est pas étrangère, de la chronicité de la syphilis et de son traitement, il se lasse, ne se représente pas à la troisième prise de sang ; deux mois après, il revient en pleine floraison.

Ces faits, disions-nous, ne sont pas rares ; le fussent-ils, ils n'en restent pas moins un danger réel pour le malade.

Il n'est pas non plus, à notre avis, sans inconvénient de laisser s'acréditer cette idée de la facilité de stériliser la syphilis grâce aux nouveaux produits. Cette facilité, réelle peut-être, possible en tout cas, ne manquera pas de se transformer grâce à la déformation populaire inévitable en une règle absolue dans l'imagination intéressée des malades et voilà l'admirable œuvre prophylactique d'un Fournier sapée et gravement compromise.

L'intérêt particulier des syphilitiques et l'intérêt général des non-syphilitiques nous paraît donc commander plutôt la seconde méthode, moins schématique, moins séduisante, plus difficile et plus sûre.

Ici, des règles sont beaucoup moins aisées à établir. Nous manquons encore trop de recul et d'expérience pour décider en dernier ressort la durée et l'intensité du traitement arsenical ou mixte ; si éclairé et si bien conduit qu'on veuille d'ailleurs le supposer, il sera toujours forcément contraint de se plier aux exigences particulières à chaque cas. Il n'y a pas de maladie, mais des malades ; il ne peut donc et il ne pourra jamais y avoir un traitement, mais des traitements.

Cependant, il semble qu'il soit possible dès maintenant de penser qu'après un traitement mixte ou simplement arsenical d'assez longue durée et un Wassermann constamment négatif au cours et à la suite de ce traitement, on puisse autant que faire se peut, donner toute garantie aux malades.

Quelle doit être cette durée ? toute la question est là. Encore une fois, il ne peut et ne doit y avoir de règle fixe, d'« équation » thérapeutique.

On peut poser en principe que le traitement classique de quatre ans ne doit pas être abandonné, mais doit savoir se plier aux exigences de la syphilis en cause.

Comme nous l'exposons plus haut, un malade n'ayant eu que le chancre et jamais de Wassermann positif a toute chance de présenter une infection bénigne à l'extinction de laquelle deux séries de dix injections de nov-arsenobenzol de 3 à 4 grammes chaque série pendant les deux premières années, avec, dans l'intervalle, quatre séries de cyanure à dix injections de 1 gramme chacune, puis une série de 914 les deux années suivantes avec quatre séries encore de cyanure, et il pourra alors être considéré comme ayant subi un traitement suffisant, si durant ce laps de temps, le Wassermann pratiqué deux mois après chaque série de novar, s'est maintenu constamment négatif.

Malgré cette apparence de sécurité, il n'en faudra pas moins continuer à le surveiller de très près et, TOUTE SA VIE, l'astreindre à un *examen périodique du sang tous les six mois* ou, comme le conseille H. Gougerot, à un examen clinique une fois dans l'année et un Wassermann six mois après. *A signaler aussi la pratique du traitement de sûreté entre la sixième et la quinzième année comme mesure prophylactique des accidents parasypilitiques.* Ce n'est qu'à ce prix et avec, en plus, la recommandation d'avoir recours au médecin dès que le moindre trouble apparaît dans l'intervalle des visites, que le malade pourra, en conscience, se croire à l'abri de toute fâcheuse surprise de la part de son tréponème.

Sur cette esquisse peut se calquer le traitement de tous les accidents de la syphilis, à toutes les périodes. Tous se résument en quelques mots directeurs : *prudence, patience et vigilance* ; prudence dans l'affirmation de la guérison ou de l'atténuation, patience dans la poursuite du traitement, vigilance, car c'est lorsqu'elle est latente que la syphilis est la plus dangereuse.

Si donc le Wassermann est *indispensable* à la *conduite vraiment scientifique* de la cure, il doit savoir *s'effacer devant la clinique*, s'en faire le serviteur et non s'en rendre le maître, collaborer avec elle pour l'estimation de l'intensité avec laquelle doit être mené le traitement, mais non paralyser ce dernier.

Enfin, pour terminer, nous citerons ces conclusions du magistral travail de H. Gougerot sur « la syphilis en clientèle » : « On voit donc qu'ici, plus encore que pour d'autres maladies, le rôle du médecin apparaît dans toute la grandeur morale et sociale. C'est surtout à propos de la syphilis qu'il faut souhaiter le retour à la vieille et saine tradition du « médecin de famille », ce confident de toutes les infortunes, qui suit ses malades pendant de longues années, de génération en génération, et qui sait se souvenir de tel antécédent des parents pour le traitement de la maladie d'un enfant. Plus encore dans la syphilis que dans le traitement d'autres maladies, le médecin doit devenir l'ami de son malade pour lui révéler le terrible diagnostic, pour rassurer un déprimé ou au contraire pour sermoner un imprudent, pour guider le malade à chaque acte de sa vie familiale, pour le persuader

de la nécessité et de l'importance de la surveillance médicale périodique. »

« Le traitement de la syphilis est si complexe, que le praticien ne doit rien négliger des connaissances récentes en syphiligraphie. La surveillance des syphilitiques est si chargée en responsabilités familiales et sociales, que le médecin doit s'attacher au traitement des syphilitiques avec tout le dévouement qu'il sait mettre au profit des malades.

Il ne doit pas non plus négliger *l'hygiène morale* que conseillait A. Fournier. Si les femmes, selon la remarque de Diday, sont éminemment insouciantes de ce qui a trait à la syphilis, beaucoup d'hommes par contre s'en alarment outre mesure et compromettent leur santé par une obsession morbide. Quel praticien n'a pas vu de ces malheureux décidés à se donner la mort ? Fournier n'a-t-il pas signalé la fréquence du suicide chez les syphilitiques ? Il faut donc, après avoir appris au malade l'infection dont il est atteint, lui prodiguer selon l'expression de Fournier « non pas des consolations banales, mais des consolations médicales », lui assurer qu'il peut guérir, lui laisser entrevoir la possibilité du mariage avec l'espoir d'une postérité saine et le lui prouver dans la suite, en *s'appuyant sur les variations de la réaction de Wassermann sous l'influence du traitement antisypilitique.*

CONCLUSIONS

I. — La réaction de Wassermann, dont l'analyse scientifique reste encore en question, est dans la pratique le plus sûr moyen de diagnostic de la syphilis actuellement connu.

II. — Les traitements actuels de la syphilis, tant mercuriaux qu'arsenicaux, possèdent tous sur la réaction une influence d'atténuation manifeste.

III. — Cependant, l'action des arsenicaux peut être considérée comme beaucoup plus rapide que celle des sels du mercure.

IV. — Cette rapidité d'action sur le Wassermann étant parallèle à celle de ces mêmes produits sur les accidents, il y a lieu de se demander s'il ne faut pas voir là un argument en faveur de la supériorité de cette nouvelle médication sur les anciennes.

V. — Il faut cependant remarquer que les négations de la réaction ne sont pas toujours très durables, subissent une série d'oscillations et que pas plus que devant une réaction négative chez un sujet indemne de traitement on ne peut absolument écarter toute idée de syphilis, on ne doit chez un malade devenu négatif après traitement intensif, affirmer la disparition de l'infection et la guérison définitive.

VI. — Ceci, d'ailleurs, loin d'ôter quoi que ce soit à la valeur de la réaction, montre au contraire tout

l'intérêt qu'il y a à posséder ce guide sûr qui permet de déceler le fléchissement de l'organisme et le retour offensif de l'infection avant que ceux-ci ne se traduisent par des lésions externes ou internes appréciables cliniquement.

VII. — Il y a, dans tous les cas, une grande importance à maintenir le syphilitique traité, sous la surveillance étroite de la réaction pratiquée à intervalles progressivement espacés, pendant un laps de temps qu'il appartiendra sans doute à une expérience plus longue de limiter mais que rien actuellement ne permet de raccourcir et de fixer à une durée inférieure à celle de l'existence entière du syphilitique.

VIII. — C'est une question, actuellement encore, controversée de savoir si l'on doit interrompre le traitement dès l'obtention d'une réaction négative ou s'il vaut mieux continuer, avec les traitements nouveaux seuls ou associés aux anciens, la méthode classique du traitement chronique.

IX. — Notre avis est qu'en l'état présent du sujet la prudence commande de s'en tenir, jusqu'à preuve plus manifeste de son excessive intransigeance, au traitement ordinaire de quatre années au minimum.

X. — Sous réserve bien entendu d'en exagérer ou d'en relâcher la rigueur sous le contrôle de la clinique puissamment aidée du laboratoire.

Vu : le Président de la thèse
R. BLANCHARD

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- AMBARD. — Rôle des lipoïdes dans les phénomènes de l'hémolyse. Sem. méd., 1918, n° 30.
- ARMAND-DELILLE. — Le mécanisme de l'immunité anticorps antigènes et déviation du complément. Monogr. clin. Masson, Paris.
- ARTHUS. — Eléments de chimie physiologique, p. 136.
- BAR (P.) ET DAUNAY (R). — Valeur de la réaction de Wassermann au point de vue du diagnostic de la syphilis latente chez le nouveau-né. Soc. biol., 1908, n° 22.
- BAUER ET MEIER. — Sur la technique et la signification clinique de la méthode de Wassermann. Wien. Klin. Woch., 1908.
- BEAUSSART (PIERRE). — Le séro-diagnostic de la syphilis, son application à la Neurologie et à la Psychiatrie. Thèse de Paris, 1909.
- BERGMANN. — Demonstration der Wassermann. Neisser. Mün. méd. Woch., 1909, n° 1.
- BLANCK ET FRIEDMANN. — Changement dans les extraits alcooliques du foie employés par le Wassermann. Zeitsch. f. Imm., 16 décembre 1909.
- BLANCK ET FRIEDMANN. — De l'utilité de la réaction de Wassermann pour les indications du traitement antisypilitique. Berl. Klin. Woch., avril 1908.
- BOAS (H.) (Copenhague). — De la valeur de la réaction de Wassermann pour le traitement de la syphilis. Berl. Klin. Woch., 1909, p. 588.
- BOAS ET HAUGHE. — Déviation du complément dans la scarlatine. Berl. Klin. Woch., 1908.

- BORDET. — Les sérums hémolytiques. Ann. Inst. Past., 1900, n° 5.
- Sur le mode d'action des sérums cytolitiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum. Ann. Inst. Past., 1901, n° 5.
 - Les propriétés des anti-sensibilisatrices et théories chimiques de l'immunité. Ann. Inst. Past., 1904, n° 10.
 - La fixation de l'alexine et sa signification pour l'immunité. Zeitsch. f. Imm., 1909, Referate I.
- BORDET ET GENGOU. — Ann. Inst. Past., 1901-1902.
- BROWNING, CRUICKSHANK ET J. M. RENZIE. — The biological syphilis reaction, its significance and method of application. The Lancet, 1909, I, 1521.
- On the complément-containing serum as a variable factor in the Wassermann reaction. Zeitsch. f. Imm., 1909, II, 459.
- BRUCK ET STERN. — Réaction de Wassermann dans la syphilis. Deuts. med. Woch., mars 1908.
- BRUCKNER ET GALASESCO. — La réaction de Hecht simplification de la séro-réaction de Wassermann. C. R. Soc. de biol., 1909, p. 988.
- BUTLER. — Serum diagnosis of syphilis. Journ. of Amer. med. Ass., septembre 1907.
- CALMETTE (Professeur). — Méthode de Noguchi pour le séro-diagnostic de la syphilis. Presse médicale, 1909.
- CLARK (LAURENCE T). — Sur la réaction de Wassermann. Journ. of inf. dis., mai 1910.
- EHLERS BOURRET. — Réaction de Wassermann dans la lèpre. Bull. soc. path. exot., 10 novembre 1909.
- EISENBERG ET NITSCH. — Réaction de Wassermann avec un antigène artificiel. Zeitsch. f. Imm. I. Orig., août 1909.
- ELIAS NEUBAUER, PORGÉS ET SALMON. — Considérations théoriques sur la séro-réaction de la syphilis. Wien. Klin. Woch., 1908.
- FOURNIER. — Traité de la syphilis.
- FOX (H.). — The principles and technique of the Wassermann. Reaction and its modifications. N.-Y med. Rec., 1909.

- GASTON ET GIRAULD. — Fréquence du trépomène hépatique dans la macération fœtale et syphilis congénitale. Bull. soc. dermat., février 1908.
- GAUCHER (ER.) ET ALBRAMI. — Séro-diagnostic de la lèpre. Soc. méd. hôp., novembre 1908.
- GOUGEROT. — La syphilis en clientèle, 1914.
- HALLION. — Notions générales sur les anticorps. Presse méd., 1906, n° 78.
- Spécificité des anticorps, sensibilisatrice et alexine. Presse méd., 1906, n° 82.
 - Les anticorps, la déviation du complément. Presse méd., 1908, n° 34.
- JOLTRAIN. — Nouvelles méthodes de séro-diagnostic, 1916.
- KOPP. — Sur l'importance pratique du séro-diagnostic de la syphilis. Munch. med. Woch., 1909.
- KORSCHUN ET LEIBFREID. — De la fixation du complément dans la fièvre récurrente. Journ. de méd. de Khar-koff, 1909, p. 360.
- KRONER. — Valeur du séro-diagnostic de Wassermann en médecine interne et en neurologie. Berl. Klin. Woch., 27 janvier 1908.
- LEDERMANN (Berlin). — De la valeur pratique du séro-diagnostic dans la syphilis. Deut. med. Woch., octobre 1908.
- LEVADITI. — Question de la syphilis au XIV^e congrès international d'hygiène et de dermatographie de Berlin, 23-29 septembre 1907. Presse méd., 1907, n° 90.
- LEVADITI ET ROCHÉ. — La syphilis. Paris, Masson, 1909.
- LEREDDE. — La réaction de Wassermann.
- LEVADITI ET YAMANOUCHI. — Recherches sur l'incubation dans la syphilis. Soc. biol., 1908.
- Séro-diagnostic de la syphilis. Soc. biol., 21 décembre 1907.
- MARIE (A.) DE VILLEJUIF. — Contrôle de Wassermann dans les accidents parasymphilitiques. Soc. de méd. de Paris, 25 avril 1908.
- MASLAVOWETZ ET LIEBERMANN (Inst. méd. exper. Saint-Petersbourg). — Réaction de Wassermann, théorie, technique, valeur diagnostique. Centralbl. f. Bakter., juillet 1908.

- MEIER (G.). Inst. mal. infect. (Berlin). — De la technique et de la valeur clinique, de la réaction de Wassermann dans la syphilis. Berl. Klin. Woch., 23 déc. 1907.
- SACHS (H.). — Des modifications du sérum sanguin par le chauffage. Sem. méd., 1908.
- STERN (M.). — Procédé pour simplifier et rendre plus précis les séro-diagnostic de la syphilis. Zeits., 1909.
- WIEDER ET L'ENGLE. — Some studies of the precipitin test for syphilis. Journ. of Amer. Med. Ass., 1909.